

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC

**Glycosylation de composés terpéniques et de type stérol et
évaluation de leurs activités biologiques**

Par

CHARLOTTE PICHARD
Bachelière ès Sciences (Chimie)

MÉMOIRE PRÉSENTÉ À
L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À CHICOUTIMI
COMME EXIGENCE PARTIELLE DE LA MAÎTRISE
EN RESSOURCES RENOUVELABLES

Québec, Canada

Août 2017

« Le meilleur moyen d'avoir une bonne idée est d'en avoir beaucoup. »
Linus Pauling

RÉSUMÉ

Le cancer est actuellement la première cause de mortalité au Canada. Selon la société canadienne du cancer, 206 200 personnes recevront un diagnostic de cancer en 2017 et 80 800 en mourront. C'est une personne sur deux qui développera un cancer au cours de sa vie et une sur quatre qui en mourra (Nuttall et al., 2017). Le cancer du poumon est la principale cause de mortalité par cancer avec 21 100 décès suivi par le cancer colorectal avec 9400 décès. Le laboratoire Laseve de l'Université de Québec à Chicoutimi travaille, depuis plusieurs années, sur le développement d'agents anticancéreux isolés à partir de l'écorce du bouleau blanc tels que l'acide bétulinique et le bétulinol. Ces travaux de recherches ont montré que le greffage d'un rhamnose sur l'acide bétulinique améliorerait grandement ses propriétés pharmacologiques en augmentant sélectivement leur cytotoxicité envers les cellules cancéreuses du poumon et du côlon. Dans le cadre de ce mémoire, le principal objectif visait à évaluer l'impact du greffage de différents sucres sur la cytotoxicité et l'activité anti-inflammatoire de quatre composés incluant un sesquiterpène, le sélin-11-en-4- α -ol (**1**), deux diterpènes, le 13-épitorulosol (**2**) et le 19-*cis*-hydroxiabienol (**3**) et un phytostérol, le β -sitostérol (**4**). Premièrement, l'amélioration des conditions de synthèse à partir de la méthode de Schmidt a permis d'obtenir 7 dérivés glycosylés (**12-18**) (L-rhamnose, D et L-xylose, D et L-arabinose, D et L-fucose) à partir du composé **1** avec des rendements entre 42 et 98%. La cytotoxicité des composés a été évaluée sur des lignées humaines de cellules cancéreuses du poumon (A-549) et du côlon (DLD-1) ainsi que sur une lignée de cellule saine (WS-1). Les résultats montrent que le composé **1** n'est pas cytotoxique contre les trois lignées cellulaires testées avec des $IC_{50} > 200 \mu M$. De plus, l'activité anti-inflammatoire des composés a également été évalué sur des macrophages Raw264.7 stimulés avec le LPS. Les résultats montrent que le composé **1** n'inhibe pas la production d'oxyde nitrique des macrophages Raw264.7 stimulés avec le LPS ($IC_{50} > 160 \mu M$). Cependant, le greffage des sucres, principalement les isomères L,

augmente les activités cytotoxique et anti-inflammatoire pour les dérivés L-rhamnose, L-xylose et L-fucose. D'autre part, la glycosylation des deux diterpènes (**2,3**) a permis d'obtenir deux dérivés glycosylés avec le 13-épitorulosol (**2**), trois dérivés glycosidiques ont été obtenus (**23**, **24** et **25** ; L-rhamnose et L et D-arabinose) avec des rendements variant entre 8 et 15%. Du côté du 19-*cis*-hydroxiabienol (**3**) deux composés sont obtenus (**28** et **29** ; D-arabinose et L-xylose), avec des rendements respectifs de 16 et 33%. De plus, l'activité biologique des dérivés a été évaluée. Les résultats indiquent que les aglycones et les composés glycosylés ne possèdent pas d'activité anti-inflammatoire notable. Les dérivés glycosylés ont été trouvés moins cytotoxiques comparativement à l'aglycone ce qui indique que l'ajout d'un sucre n'a pas été bénéfique. Finalement, la glycosylation du β -sitostérol (**4**) a permis d'obtenir quatre dérivés glycosylés (**34** à **37**) avec des rendements de 95% pour le L-rhamnose, 86% pour le D-galactose, 41% pour le D-xylose et de 50% pour le D-arabinose. L'évaluation de l'activité biologique des composés n'a pu être réalisée.

Dans le cadre de ce travail de recherche, plusieurs nouveaux dérivés glycosylés ont été synthétisés à partir de quatre aglycones naturels. Les résultats montrent que dans un cas l'ajout d'un sucre améliore la cytotoxicité et l'activité anti-inflammatoire du sélin-11-en- α -ol (**1**), un sesquiterpène inactif alors que, dans l'autre cas, le greffage de sucre diminue la cytotoxicité des deux diterpènes, le 13-épitorulosol (**2**) et le 19-*cis*-hydroxiabienol (**3**).

Mots clés : glycosidation, terpène, phytostérol, sélin-11-en-4- α -ol, 13-épitorulosol, 19-*cis*-hydroxiabienol, β -sitostérol, glycosides, cytotoxicité, anti-inflammatoire.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	i
TABLE DES MATIÈRES	iii
LISTE DES TABLEAUX	v
LISTE DES FIGURES	vi
LISTE DES ANNEXES	vii
LISTE DES ABRÉVIATIONS	viii
REMERCIEMENTS	x
CHAPITRE I : INTRODUCTION GÉNÉRALE ET OBJECTIFS	1
CHAPITRE II : ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES COMPOSÉS SERVANT DE PLATE-FORME MOLÉCULAIRE ET LEURS ANALOGUES	8
2.1. Considérations générales	9
2.1. Activité cytotoxique du sélin-11-en-4- α -ol et de ses dérivés	9
2.3. Activité cytotoxique des diterpènes de type labdane	10
2.3.1. Le 13-épitorulosol	10
2.3.2. Le 19- <i>cis</i> -hydroxiabienol	10
2.4. Activités biologiques du stérol ainsi que de ses glycosides	10
CHAPITRE III : APPROCHE DE SYNTHÈSE ET DÉRIVÉS OBTENUS	12
3.1. Méthode générale	13

3.2. Préparation des sucres trichloroacétimides et glycosylation	13
3.2.1. Rétrosynthèse générale	13
3.2.2. Synthèse des sucres trichloroacétimides	14
3.2.3. Rendements pour la préparation des sucres trichloro-acétimides perbenzoylés	15
3.3. Glycosylation du sélin-11-en-4-a-ol	16
3.3.1. Préparation des glycosyles du sélin-11-en-4-a-ol.....	16
3.3.2. Déprotection des glycosides formés	20
3.4. Diterpènes, 13-épitorulosol et 19-<i>cis</i>-hydroxiabienol	21
3.4.1. Glycosylation du 13-épitorulosol	21
3.4.2. Déprotection des glycosides du 13-épitorulosol	22
3.4.3. Glycosylation du 19- <i>cis</i> -hydroxiabienol	23
3.4.4. Déprotection des monosaccharides du 19- <i>cis</i> -hydroxiabienol	24
3.5. Glycosylation du stérol	25
3.5.1. Formation des dérivés glycosylés du stérol	25
3.5.2. Déprotection des glycosides formés	26
CHAPITRE IV : RÉSULTATS BIOLOGIQUES ET DISCUSSION.....	27
4.1. Évaluation de la cytotoxicité et de l'effet anti-inflammatoire des dérivés du sélin-11-en-4-a-ol.....	28
4.2. Évaluation de la cytotoxicité et de l'effet anti-inflammatoire des dérivés du 13-épitorulosol et du 19- <i>cis</i> -hydroxiabienol.....	29
4.3. Évaluation de la cytotoxicité des dérivés du b-sitostérol	32
CHAPITRE V : CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	33
CHAPITRE VI : MÉTHODES EXPÉRIMENTALES.....	35
RÉFÉRENCES.....	75
ANNEXES.....	79

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Rendements de synthèse des dérivés sucrés	16
Tableau 2 : Approches de glycosylation mise à l'essai.	18
Tableau 3 : Rendements obtenus pour les dérivés glycosidiques	19
Tableau 4 : Rendements des glycosides du sélin-11-en-4- α -ol (1).....	20
Tableau 5 : Rendements des glycosides du 13-épitorulosol (2)	22
Tableau 6 : Rendements des glycosides du 19- <i>cis</i> -hydroxiabienol (3)	25
Tableau 7 : Rendements obtenus pour les dérivés glycosidiques du β -sitostérol (4)	26
Tableau 8 : Activité cytotoxique et anti-inflammatoire des dérivés du sélin-11-en-4- α -ol.	29
Tableau 9 : Activité cytotoxique et anti-inflammatoire des dérivés du 13-épitorulosol	30
Tableau 10 : Activité cytotoxique et anti-inflammatoire des monosaccharides	31
Tableau 11 : Activité cytotoxique des monosaccharides du β -sitostérol	32

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structures moléculaires du paclitaxel et de la vinblastine	2
Figure 2 : Sélin-11-en-4- α -ol (1)	4
Figure 3 : 13-épitorulosol (2) et 19- <i>cis</i> -hydroxiabienol (3)	5
Figure 4 : β -Sitostérol (4)	6
Figure 5 : Approche rétrosynthétique pour la préparation des glycosides	13
Figure 6 : Synthèse des sucres trichloroacétimidates protégés	14
Figure 7 : Liste des saccharides trichloroacétimidates synthétisés	15
Figure 8 : Glycosylation du sélin-11-en-4- α -ol	17
Figure 9 : Structure moléculaire du δ -selinene (16)	17
Figure 10 : Glycosylation du sélin-11-en-4- α -ol avec le D-xylose-TCA	19
Figure 11 : Déprotection du glycoside du sélin-11-en-4- α -ol	20
Figure 12 : Glycosylation du 13-épitorulosol	21
Figure 13 : Déprotection des glycosides du 13-épitorulosol	22
Figure 14 : Glycosylation du 19- <i>cis</i> -hydroxiabienol	23
Figure 15 : Déprotection des glycosides du 19- <i>cis</i> -hydroxiabineol	24
Figure 16 : Glycosylation du β -sitostérol	25
Figure 17 : Déprotection des glycosides du β -sitostérol	26

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : RMN du Eudesm-4,6-diene.....	80
Annexe 2 : Spectres MS du sélin-11-en-4- α -ol et de l'eudesma-4,6-diene.....	81
Annexe 3 : Mécanisme réactionnel de la préparation des sucres trichloroacétimidates	82
Annexe 4 : Mécanisme de glycosylation et déprotection	83

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AcOH :	Acide acétique	H ₂ SO ₄ :	Acide sulfurique
AcOEt :	Acétate d'éthyle	HBr :	Acide bromique
Ag ₂ CO ₃ :	Carbonate d'argent	HCl :	Acide chlorhydrique
BzCl :	Chlorure de benzoyle	HE :	Huile essentielle
CAM :	<i>Ceric ammonium molybdate</i>	IC ₅₀ :	Concentration inhibant 50% de l'activité
CCM :	Chromatographie sur couche mince	iONS	Oxyde Nitrique Synthase
CCl ₃ CN :	Trichloroacétonitrile	LiOH :	Hydroxyde de lithium
CH ₂ Cl ₂ :	Dichlorométhane	MeOH :	Méthanol
CHCl ₃ :	Chloroforme	MgSO ₄ :	Sulfate de magnésium
Cs ₂ CO ₃ :	Carbonate de césium	NaBH ₄ :	Borohydrure de sodium
DBU :	1,8-Diazabicyclo [5.4.0]undéc-7-ène	NaCl :	Chlorure de sodium
DMAP :	Diméthylaminopyridine	NaHCO ₃ :	Bicarbonate de sodium
DMSO :	Diméthylsulfoxyde	NaOH :	Hydroxyde de sodium
Et ₃ N :	Triéthylamine	Py :	Pyridine
GC-MS :	Chromatographie gazeuse spectrométrie de masse	RMN :	Résonance Magnétique Nucléaire
H ₂ O :	Eau	SiO ₂ :	Dioxyde de silicium
		TCA :	Trichloroacétimide
		THF :	Tétrahydrofurane
		TMSOTf :	Triméthylsilyl trifluoro méthane sulfonate

REMERCIEMENTS

Je remercie particulièrement le Professeur André Pichette, mon directeur de maîtrise, et le Professeur Jean Legault, mon co-directeur de maîtrise, pour m'avoir ouvert les portes du laboratoire et donné un sujet très intéressant me permettant de m'ouvrir au monde de la chimie organique.

Au niveau du laboratoire, je tiens à remercier particulièrement le docteur Balla Sylla pour ses nombreux conseils et pour m'avoir encadré tout au long de ma maîtrise, son aide m'a été précieuse. Je remercie également, François Simard pour toute son aide au niveau des analyses, Benoît Roger pour m'avoir fourni et expliqué l'obtention du sélin-11-en-4- α -ol, ainsi que Vakhtang Mshvildadze pour ses conseils, et pour finir je remercie Alexis St Gelais pour son aide et son soutien.

Je remercie particulièrement l'équipe de biologie, Catherine Dussault et Carl Lalancette, pour leurs encouragements, la rapidité des résultats des tests biologiques, ainsi que pour leur aide.

Un remerciement à tous les étudiants en maîtrise de chimie et de biologie pour les travaux d'équipes, l'entraide et les soirées passées ensemble.

Je remercie les organismes subventionnaires, l'institut de recherche en santé du Canada (IRSC), qui contribue au développement du projet et qui m'a permis de me consacrer entièrement à mon projet de recherche.

Pour finir, je remercie mon compagnon et toute ma famille, pour leur soutien et leur réconfort tout au long de mes études.

CHAPITRE I
INTRODUCTION GÉNÉRALE
ET OBJECTIFS

Introduction générale

L'organisation Mondiale de la Santé montre une grande inquiétude face à l'augmentation du nombre de cancer. En effet, 14 millions de nouveau cas, principalement lié aux cancers du poumon (19,4%), du sein (11,9%) et du cancer colorectal (9,7%) ont été dénombré en 2013 (IARC, 2013). En 2017, les statistiques de la société canadienne du cancer montrent qu'une personne sur deux sera atteinte d'un cancer au cours de sa vie. Les cancers les plus répandus sont ceux du poumon avec 21 200 décès et le cancer colorectal avec 9400 décès (Nuttall et al., 2017).

Depuis plusieurs années, les produits naturels, issus des plantes, sont utilisés pour divers types de traitements médicaux. Plusieurs produits naturels ont été développés pour le traitement des cancers. Par exemple, le paclitaxel (formulation injectable appelée Taxol®) a été isolé de l'écorce de l'If du Pacifique, *Taxus brevifolia*, en 1967 (Rowinsky, Eisenhauer, Chaudhry, Arbuck, & Donehower, 1993). Ce composé, représenté à la figure 1, est très utilisé pour traiter les cancers du sein, de l'ovaire et du poumon. Une autre molécule naturelle, la vinblastine représenté figure 1, a été identifiée dans la pervenche tropical de Madagascar (*Catharanthus roseus*). Celle-ci est également fortement utilisée en chimiothérapie (Angenot, 2008).

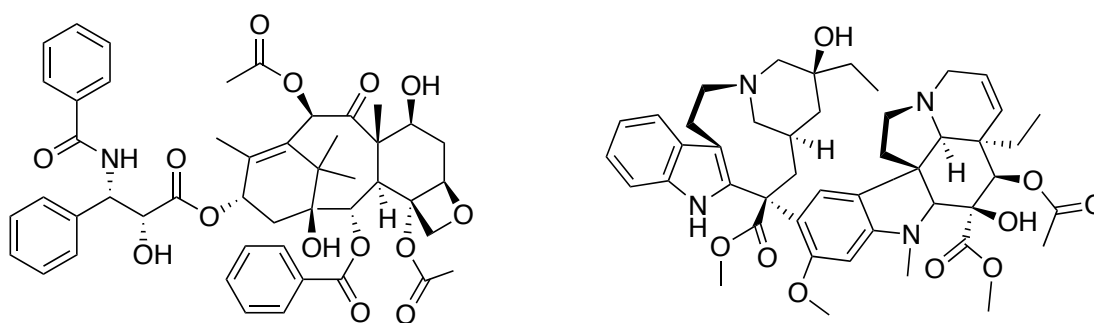


Figure 1 : Structures moléculaires du paclitaxel et de la vinblastine

Le laboratoire LASEVE travaille depuis plusieurs années à identifier des composés bioactifs à partir des plantes de la forêt boréale canadienne. Ces travaux ont conduit à l'identification de composés terpéniques ayant des propriétés cytotoxiques (tels que les abibalsamins et des tetraterpènes) (Lavoie et al., 2015). Plusieurs de ces composés terpéniques cytotoxiques sont difficiles à développer au niveau clinique en raison de leur faible hydrosolubilité.

La famille des terpènes se divise en plusieurs sous familles. Les mono- et les sesquiterpènes sont des composés respectivement de dix et quinze carbones qui se retrouvent principalement dans les huiles essentielles. Ces composés de structures variées possèdent des activités biologiques diversifiées. À titre d'exemple, l' α -pinène, un monoterpène bicyclique, montre un potentiel antimicrobien (Raman, Weir, & Bloomfield, 1995). Le myrcène, un monoterpène acyclique, possède une activité anti-inflammatoire (Souza, Siani, Menezes-de-lima, & Heneriques, 2003) et le limonène, un monoterpène monocyclique montre une activité antifongique (Medini et al., 2007). Les diterpènes, des composés à vingt carbones, très présents naturellement, sont constitués de plusieurs sous-familles telles que les labdanes (bicyclique), les rosanes et les abientanes (tricyclique), les kauranes et les stemodanes (tétracyclique) ainsi que les taxanes et les tiglanes (macrocyclique) (Garcia, Oliveira, & Batista, 2007). Tout comme les monoterpènes et les sesquiterpènes, ces composés présentent des structures moléculaires très variées et montrent de nombreuses activités biologiques. Les acides résiniques, appartenant à la famille des diterpènes, (acide abiétique, acide pimarique, etc.) sont présents dans plusieurs conifères de la forêt boréale. Ils montrent des activités antibactériennes intéressantes (Georges, Legault, Lavoie, Grenon, & Pichette, 2012). Les triterpènes, composés de trente carbones, sont également une sous-famille de terpènes très abondante dans la nature. Cette sous-famille est constituée d'une grande variété de structures chimiques présentant diverses activités biologiques. Par exemple, l'acide bétulinique, un triterpène au squelette du lupane, possède une activité cytotoxique sur

plusieurs lignées cellulaires cancéreuses ($EC_{50} < 1,2 \mu\text{g/mL}$ (MEL-2), $IC_{50} = 13 \mu\text{M}$ (H9 lymphocytes)) (Cichewicz & Kouzi, 2004 ; Eizhamer & Xu, 2004) et une activité antitumorale notable sur des souris porteuses de mélanomes (Kim, Pezzuto, & Pisha, 1998). Les travaux antérieurs de pharmacomodulation réalisés sur l'acide bétulinique ont montré que l'activité cytotoxique pouvait être bonifiée par le greffage de certaines sections de sucres (Gauthier, 2006 ; Thibeault et al., 2007). En effet, l'ajout d'une section L-rhamnopyranoside en position 3 de l'acide bétulinique permet d'augmenter la cytotoxicité d'un facteur ≈ 4 , envers les lignées cancéreuses (IC_{50} passe de $10,3 \mu\text{M}$ à $2,6-3,9 \mu\text{M}$ sur les cellules cancéreuses du poumon A-549) et de diminuer la cytotoxicité envers les cellules saines WS1. Dans ce contexte, le laboratoire LASEVE désire évaluer plus largement l'impact du greffage des sections sucres sur différents squelettes terpéniques ou d'analogues. L'un des composés sélectionnés est le sélin-11-en-4- α -ol **1**. Ce sesquiterpène, représenté à la figure 2, a été identifié dans l'huile essentielle de myrique baumier aussi appelé *Myrica gale* (Sylvestre et al. 2006 et Rasoanaivo et al. 2013)

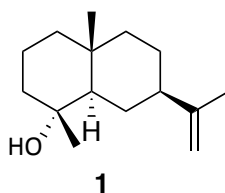


Figure 2 : Sélin-11-en-4- α -ol (**1**)

Ce composé solide, dont l'identité a été confirmée par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse et par résonance magnétique nucléaire, peut être obtenu aisément à l'échelle du gramme avec un niveau de pureté supérieur à 95%. Des essais préliminaires effectués sur ce composé montrent une certaine cytotoxicité envers les cellules cancéreuses du colon DLD-1 avec une $IC_{50} = 37 \pm 3 \mu\text{M}$ (Pichette et al., 2006). Ce composé sesquiterpénique a été utilisé dans ce projet comme première molécule « plate-forme » afin de faire ressortir le bien-fondé du greffage des sections sucres, en

particulier le L-rhamnose, sur la bonification de l'activité biologique. De plus, peu de glycosides de sesquiterpènes (naturels ou synthétiques) ont été rapportés jusqu'à maintenant dans la littérature scientifique.

Le présent projet implique également l'utilisation de deux composés diterpéniques qui proviennent des écorces du *Larix laricina*, un conifère de la forêt boréale (Pichette et al., 2006). Cette recherche se poursuit avec le 13-épitorulosol (**2**) et le 19-*cis*-hydroxyabiéanol (**3**) qui sont représentés à la figure 3. Ces deux diterpènes possèdent une activité cytotoxique notable. Le 13-épitorulosol montre une cytotoxicité envers les lignées cancéreuses testées contre DLD-1 et A-549 avec des IC_{50} respectivement de 9 et 20 μM . Tandis que le 19-*cis*-hydroxyabiéanol montre une faible cytotoxicité envers les cellules DLD-1 sans affecter les cellules cancéreuses A-549 ($IC_{50} > 200 \mu M$) et les cellules saines WS1 ($IC_{50} > 200 \mu M$) (Pichette et al., 2006).

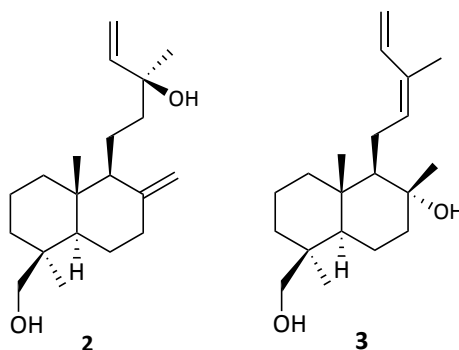


Figure 3 : 13-épitorulosol (**2**) et 19-*cis*-hydroxyabiéanol (**3**)

Finalement, un composé non cytotoxique, le β -sitostérol (**4**), a également été sélectionné afin de valider l'hypothèse voulant que le greffage de certains sucres pourrait permettre de bonifier certains paramètres pharmacologiques (cytotoxicité, sélectivité, etc.). Tel que montré à la figure 4, ce composé de la famille des stérols est porteur d'une seule fonction alcool ce qui signifie qu'il peut être impliqué directement (sans aucune étape de

protection) dans une réaction de glycosylation. Le β -sitostérol est présent dans de nombreuses plantes (Singh & Sandhu, 2003) et quelques activités biologiques lui sont reconnues telles que l'activité antioxydante (Roy, Sedhain, & Ali, 2015), anti-hyperglycémique et phytoprogestéronique (Hamedi et al., 2015). Ce stérol n'étant pas soluble dans l'eau, le greffage d'une section sucre devrait permettre d'augmenter légèrement son hydrosolubilité.

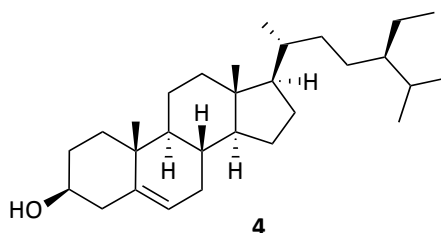


Figure 4 : β -Sitostérol (**4**)

L'objectif principal de ce projet de maîtrise était donc de mettre en évidence l'impact favorable du greffage des sections sucres (glycosylation) sur quatre composés isolés de différentes espèces végétales. D'une façon générale, l'approche de synthèse implique l'utilisation de sucres protégés (groupements participants) et activés par un groupement trichloroacétimide. Cette activation va être réalisée lors des premières étapes de synthèse. Les glycosylations de type Schmidt vont être réalisées sur les quatre aglycones sélectionnés dans le cadre de ce projet. Tous les glycosides déprotégés ainsi que plusieurs intermédiaires de synthèse seront caractérisés par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN). Les activités cytotoxique (O'Brien, Wilson, Orton, & Pognan, 2000) et anti-inflammatoire des composés finaux seront évaluées sur des modèles cellulaires.

Ce mémoire s'articule en quatre parties distinctes. Le présent chapitre se voulait une introduction générale du sujet et fixait les objectifs du travail de maîtrise. Le second chapitre se veut une brève revue de littérature sur les quatre aglycones sélectionnés pour

être impliqués dans les réactions de glycosylation. Le troisième chapitre présentera l'approche expérimentale ainsi que les glycosides obtenus. Les résultats biologiques et la discussion des différents dérivés seront présentés dans le quatrième chapitre. Ce mémoire va se conclure sur un bilan montrant la globalité des résultats ainsi que les perspectives découlant de ce projet.

CHAPITRE II

ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES COMPOSÉS SERVANT DE

PLATE-FORME MOLÉCULAIRE ET LEURS ANALOGUES

2.1. Considérations générales

Ce chapitre permet de mettre en contexte les composés étudiés dans cette étude. Cette recherche va principalement s'orienter vers les activités biologiques ainsi que ses dérivés saponidiques. Les trois premiers composés sont des terpènes et se divisent en plusieurs sous familles. Le premier composé étudié est le sélin-11-en-4- α -ol **1** appartenant à la famille des sesquiterpènes. Par la suite, deux terpènes appartenant à la sous-famille des labdanes vont être étudiés, le premier est le 13-épitorulosol **2** et le second est le 19-*cis*-hydroxiabienol **3**. Tous deux sont peu étudiés dans les recherches scientifiques actuelles. La dernière structure étudiée est un stérol nommé β -sitostérol **4**.

2.1. Activité cytotoxique du sélin-11-en-4- α -ol et de ses dérivés

Le sélin-11-en-4- α -ol **1** (figure 2) est un sesquiterpène que l'on trouve dans plusieurs espèces végétales. Ce sesquiterpène est présent dans certaines huiles essentielles telles que celle d'*Athanasia brownii* et de *Myrica gale* (Rasoanaivo et al., 2013). Plusieurs stéréoisomères tels que l'eudesm-11-en-4- α -ol et le néointermèdeol sont rapportés dans la littérature scientifique (Kesselmans, Wijnberg, Groot, & Beek, 1992). Bien que certaines études fassent état de modifications structurales de ces composés, peu d'articles rapportent la préparation ou l'identification de glycosides de cette famille de sesquiterpène. Tout de même, il existe des glycosides de sesquiterpènes naturels comme l'intermedeol- β -D-fucopyranoside et d'autres obtenus par synthèse comme des dérivés de l' α -bisabolol (Piochon, 2008). Il a été rapporté que l'huile essentielle du *Myrica gale* montre une faible activité cytotoxique avec une $IC_{50} = 46 \pm 4 \mu\text{g/mL}$ sur les cellules cancéreuses du poumon A-549. Le sélin-11-en-4- α -ol est présent à 11,5% dans cette huile (Sylvestre, Legault, Lavoie, & Pichette, 2006).

2.3. Activité cytotoxique des diterpènes de type labdane

2.3.1. Le 13-épitorulosol

Le 13-épitorulosol **2** (figure 3) appartient à la famille des labdanes. Ce composé naturel est présent dans de nombreuses plantes. Il a été isolé pour la première fois en 1964 dans une espèce végétale du genre *Pinus* (Rowe & Scroggins, 1964). Dans les années 90, il a été nommé Hydroxyepimanol. Aujourd'hui, le nom de 13-épitorulosol est plus couramment utilisé. En 1965, une étude a été réalisée sur l'oxydation de l'alcool primaire, en position 19 (Rowe & Shaffer, 1965). D'autres travaux ont permis de confirmer la présence du 13-épitorulosol dans l'oléorésine du *Picea ajanensis* (Chernenko, Gamilov, & Shmidt, 1994). L'activité antibactérienne a été testée, en 2004, sur les bactéries de types *S.aureus* et *S.epidermidis* avec un MIC > 147 μ M (Xue, Fan, Dong, Yang, & Yue, 2004). En 2012, une étude a permis de réaliser un test sur l'adipogenèse, c'est à dire son potentiel à favoriser le stockage des graisses, le 13-épitorulosol montre une activité de EC₅₀ = 8,2 μ M (Shang et al., 2012). D'autre part, un test de cytotoxicité réalisés, au laboratoire Lasève, a révélé que le 13-épitorulosol était cytotoxique sur les cellules cancéreuses du poumon A-549, révélant une IC₅₀ = 9 μ M.

2.3.2. Le 19-*cis*-hydroxiabienol

Ce produit naturel (figure 3) a été isolé à partir des écorces du *Larix laricina*, et rapporté dans la littérature en 1984 (Bohlmann, Scheidges, King, & Robinson, 1984). Appartenant à la famille des labdanes, sa structure est proche du 13-épitorulosol (**2**). De plus, le 19-*cis*-hydroxyabienol (**3**) possède une activité cytotoxique sélective envers les cellules du colon DLD-1 (IC₅₀ = 37 μ M) (Pichette et al., 2006).

2.4. Activités biologiques du stérol ainsi que de ses glycosides

Le β -sitostérol (**4**) (figure 4) a été découvert en 1926 par les chercheurs Anderson et Schriner (Cook, 1958). Ce composé appartient à la famille des stéroïdes et est autrement nommé Stigmast-5-en-3- β -ol (Roy et al., 2015). Il se trouve dans de nombreuses plantes

tel que *Aristolochia indica* (Roy et al., 2015), *Alpinia mutica* (Mustahil, Sukari, Abdul, Ali, & Lian, 2013), *Buchholzia coriacea* (Nweze, Anene, & Asuzu, 2011). Dans la littérature, un effet neuroprotecteur lui est attribué. En effet, l'incorporation du β -sitostérol dans la membrane cellulaire protège contre le stress oxydatif induit par la glucose-oxydase et la peroxydation lipidique. D'autres activités diverses lui sont attribuées comme une activité anti-oxydante. D'après une étude, le β -sitostérol stimule les enzymes anti-oxydantes par activation du récepteur d'œstrogène (Vivancos & Moreno, 2005). Il semble également avoir un effet favorable contre la carcinogenèse du colon (Baskar et al., 2012) et possède une activité anti-mutagène. En effet, un test effectué sur souris a dévoilé que le β -sitostérol agit comme un inhibiteur de la tetracycline (Villasenor, Angelada, Canlas, & Echagoyen, 2002). Pour finir, une saponine du β -sitostérol est reconnue pour son activité biologique, le β -sitostérol-3-O- β -glucoside isolé à partir de *Solanum ligustrinum* '(Singh & Sandhu, 2003 ; Rahman, Marliyati, Damanik, & Anwar, 2015), aussi appelé Daucosterol (Guifeng et al., 2014). Ce dérivé possède une activité cytotoxique *in vitro* contre des cellules cancéreuses du sein MCF7 avec un $IC_{50}=2.36 \pm 0.41 \mu M$ et du colon HCT116 avec $IC_{50}=2.23 \pm 0.35 \mu M$ (Shabana, Salama, Ezzat, & Ismail, 2013).

CHAPITRE III

APPROCHE DE SYNTHÈSE ET DÉRIVÉS OBTENUS

3.1. Méthode générale

Les glycosylation réalisées dans de ce projet, vont être faite suivant une méthode de protection-déprotection. Pour cela, aucune préparation n'est effectuée sur les quatre aglycone sélectionnés, soit le sélin-11-en-4- α -ol (**1**), le 13-épitorulosol (**2**), le 19-*cis*-hydroxiabienol (**3**) et le β -sitostérol (**4**). La méthode de Schmidt est utilisée pour réaliser les couplages suivies d'une déprotection de type Zemplen. Pour cela, une préparation du sucre est nécessaire afin d'avoir une protection sur les hydroxyles et un groupement activant sur la position anomérique.

3.2. Préparation des sucres trichloroacétimidates et glycosylation

3.2.1. Rétrosynthèse générale

Le schéma rétrosynthétique (figure 5) présente les différentes étapes nécessaires à l'obtention des monosaccharides du sélin-11-en-4- α -ol **1**. Le même schéma rétrosynthétique s'applique aux trois autres aglycones étudiés, c'est à dire le 13-épitorulosol (**2**), le 19-*cis*-hydroxiabienol (**3**) et le β -sitostérol (**4**). Afin d'obtenir un glycoside déprotégé, il est nécessaire de réaliser un couplage entre l'aglycone et le sucre protégé et activé par un groupement trichloroacétimide tel que présenté dans la figure 5, puis de procéder a une étape de déprotection.

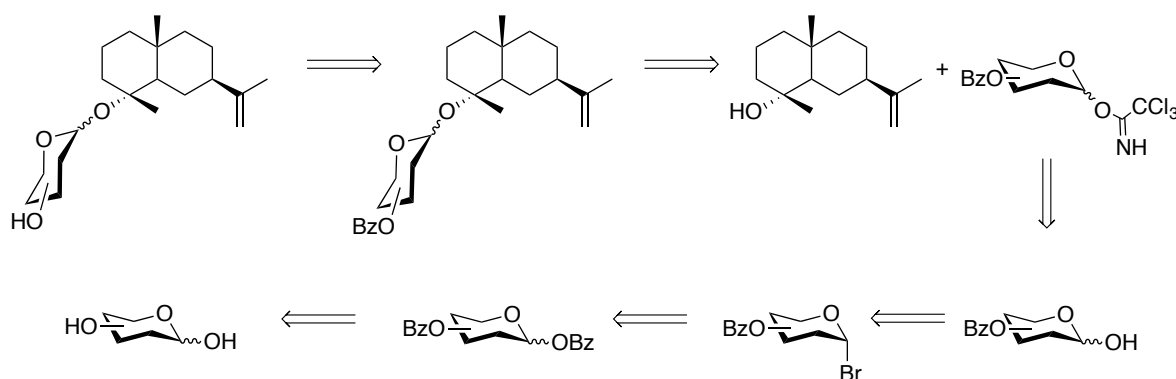


Figure 5 : Approche rétrosynthétique pour la préparation des glycosides

3.2.2. Synthèse des sucres trichloroacétimides

Les trichloroacétimides ont été développés par Schmidt dans les années 80. Ils sont principalement utilisés dans le domaine des glycosylations des produits naturels (Deng, Yu, Lou, & Hui, 1999 ; (Plé, Chwalek, & Voutquenne-Nazabadioko, 2004).

La synthèse présentée à la figure 6 permet de décrire les différentes étapes pour l'obtention des sucres activés sous forme de trichloroacétimide (annexe 3). En partant du sucre libre commercial, une protection totale est effectuée afin d'obtenir le sucre totalement benzoylé. Le dérivé protégé est ensuite bromé en position anomérique et hydrolysé en présence de carbonate d'argent. L'hydroxyle anomérique libre est ensuite engagé dans l'activation sous forme d'imides en présence de carbonate de césium. Cette

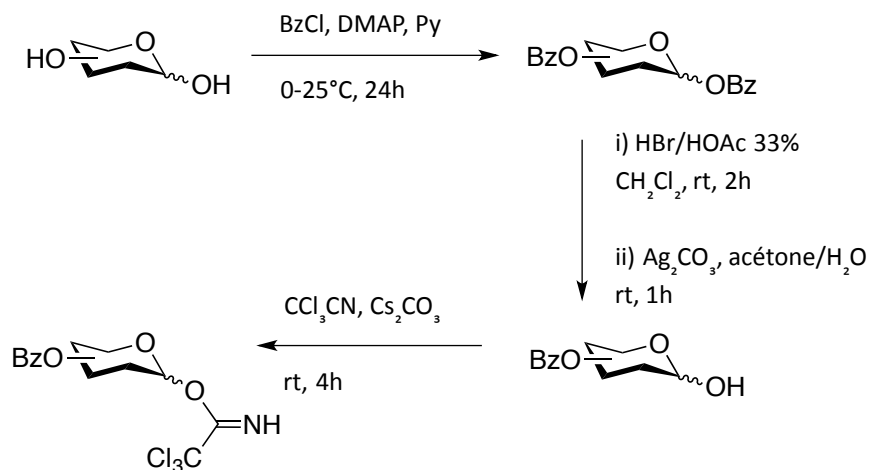


Figure 6 : Synthèse des sucres trichloroacétimides protégés

procédure a permis d'obtenir huit sucres protégés et activés (figure 7). Par la suite, le sucre trichloroacétimide est engagé dans une réaction de couplage avec un aglycone en présence d'un acide de Lewis.

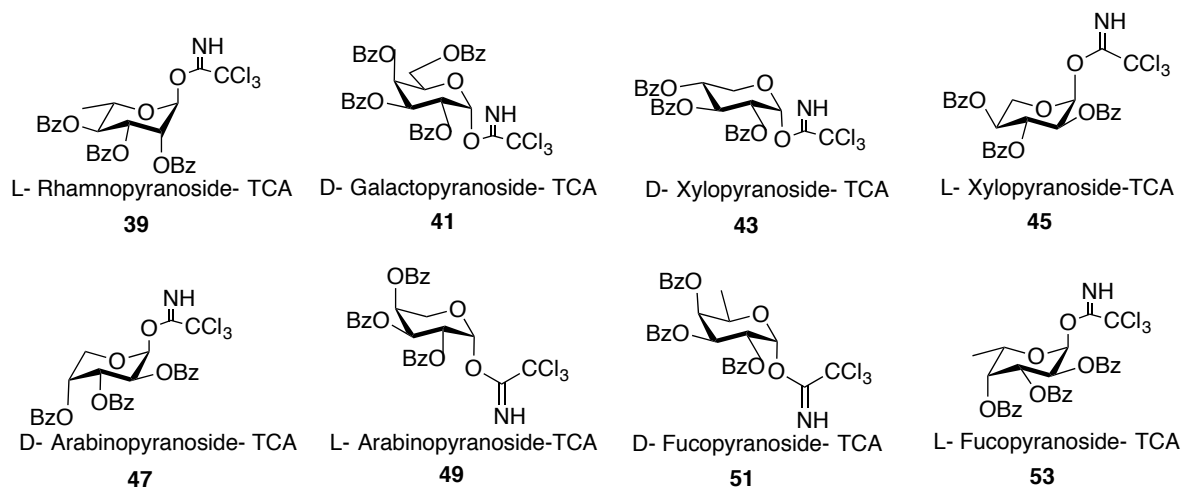


Figure 7 : Liste des saccharides trichloroacétimides synthésisés

3.2.3. Rendements pour la préparation des sucres trichloroacétimides perbenzoylés

Lors de ce projet de maîtrise, les sucres ont été activés sous formes d'imides de Schmidt, selon des méthodes de protection-déprotection (figure 6). Cette méthode a été utilisée pour la préparation de huit sucres trichloroacétimides totalement protégés. Les rendements globaux pour les sucres imides (figure 7) préparés selon la méthode de Schmidt, sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Rendements de synthèse des dérivés sucrés

Composé	Imidates de Schmidt	Rendement global sur 4 étapes (%)
39	L-rhamnopyranoside-TCA	53
41	D-galactopyranoside-TCA	45
43	D-xylopyranoside-TCA	41
45	L-xylopyranoside-TCA	47
47	D-arabinopyranoside-TCA	52
49	L-arabinopyranoside-TCA	50
51	D-fucopyranoside-TCA	54
53	L-fucopyranoside-TCA	53

Les rendements obtenus à la suite des quatre étapes de synthèse des différents sucres sont du même ordre de grandeur que ceux rapportés dans la littérature (Gauthier, 2006).

3.3. Glycosylation du sélin-11-en-4- α -ol

Les glycosylations sur des composés sesquiterpéniques sont rares dans la littérature. Le succès de la glycosylation dépend de plusieurs facteurs tels que la réactivité du donneur et de l'accepteur de glycosyle ainsi que les conditions réactionnelles (annexe 4).

3.3.1. Préparation des glycosyles du sélin-11-en-4- α -ol

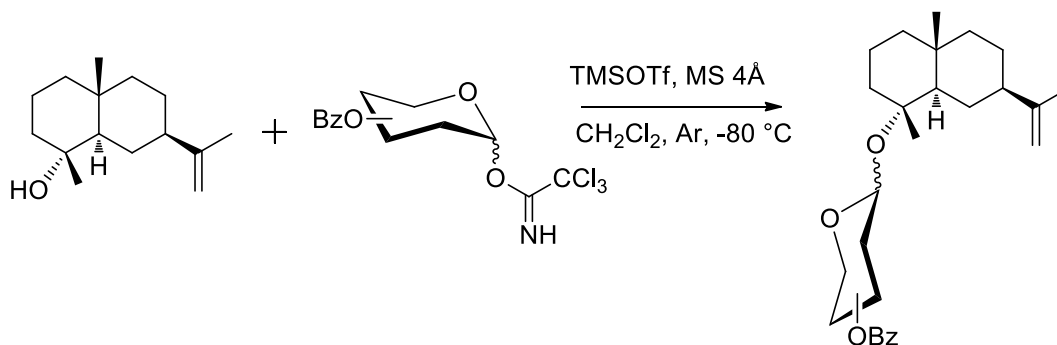
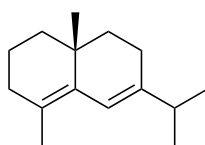


Figure 8 : Glycosylation du sélin-11-en-4- α -ol

Pour réaliser les différentes glycosylations sur le sélin-11-en-4- α -ol (figure 8), le premier essai a fait intervenir un sucre activé (*essai A- Tab. 2*). Un sous-produit de réaction a été obtenu à la suite de cette synthèse. Celui-ci se forme instantanément lors de l'ajout du promoteur de Lewis empêchant la glycosylation de se faire. Ce sous-produit a été isolé et caractérisé par résonance magnétique nucléaire. Il a été identifié grâce à ses trois carbones quaternaires alcéniques se trouvant respectivement à 143, 133 et 126 ppm. Ainsi que son carbone tertiaire alcénique, se trouvant à 117 ppm, avec son proton représenté par un singulet à 6,14 ppm (annexe 1). De plus, une analyse par chromatographie gazeuse a aussi été effectuée sur le composé qui montre un pic parent à un rapport m/z -18 par rapport au pic parent du sélin-11-en-4- α -ol. Cela suggère que l'impureté a pour origine la déshydratation du sélin-11-en-4- α -ol (annexe 2). Ces données et celles de la littérature ont permis d'établir, que le composé formé correspond à l'eudesma-4,6-diene **16** (figure 9, annexes 1 et 2), aussi nommé δ -selinene. Cette molécule a déjà été identifiée pour la première fois par l'équipe de Fukuzawa à partir d'une algue nommée *Laurencia nipponica* en 1990 (Fukuzawa, Aye, Takaya, Masamune, & Murai, 1990).

Figure 9 : Structure moléculaire du δ -selinene (**16**)

Afin de surmonter ces difficultés de couplage, il a été envisagé d'utiliser d'autres conditions de glycosylation (tableau 2).

Tableau 2 : Approches de glycosylation mise à l'essai.

Essais	Méthodes	Conditions	Résultats
A	Schmidt *	-15°C / 0,1eq TMSOTf	Formation de l'Eudesma-4,6-diene
B	Schmidt *	-15°C / 0,1eq BF ₃ étherate	Formation de l'Eudesma-4,6-diene
C	Koenigs-Knorr	Sucre bromé	Pas de réaction
D	Schmidt *	-78°C / 0,1eq TMSOTf	Obtention du couplage

* Réaction sous gaz inerte, CH₂Cl₂ anhydre, MS 4A, sucre-TCA

Quelques changements ont été apportés aux conditions initiales afin d'obtenir les glycosides ciblés. Dans un premier temps, le promoteur de Lewis a été changé pour le BF₃ étherate (*essai B*). Dans ce cas, la formation du sous-produit non souhaité a également été remarquée. Suite à ces constatations, une variation de méthode a donc été mise en place. Une approche de glycosylation, de type Koenigs-Knorr a été envisagée (Demchenko, 2003). Le donneur trichloroacétimide a donc été changé pour un sucre bromé en position anomérique (*essai C*), cette nouvelle tentative n'a pas donné de résultat probant. À la suite de ces essais, la méthode des imidates de Schmidt a été reprise (*essai D*). Cette fois-ci, la réaction a été effectuée dans un bain thermostaté à -78°C en utilisant le TMSOTf comme promoteur. Après une heure, aucun produit secondaire n'a été observé et le couplage a été effectué (figure 10). Ces efforts ont donc permis de trouver une stratégie de synthèse qui va être utilisée pour la suite des glycosylations. Un premier essai de couplage entre le D-xylose activé (**43**) et le sélin-11-en-4- α -ol (**1**) a été effectué dans le dichlorométhane anhydre en présence de tamis moléculaire. Le D-xylose trichloroacétimide **43** a été ajouté avec l'acide de Lewis en maintenant le mélange réactionnel sous gaz inerte (figure 10). Le 2',3',4'-tribenzoyl-4-O- α -D-xylopyranoside de sélin-11-en-4- α -ol **6** a été obtenu avec un rendement de 81%.

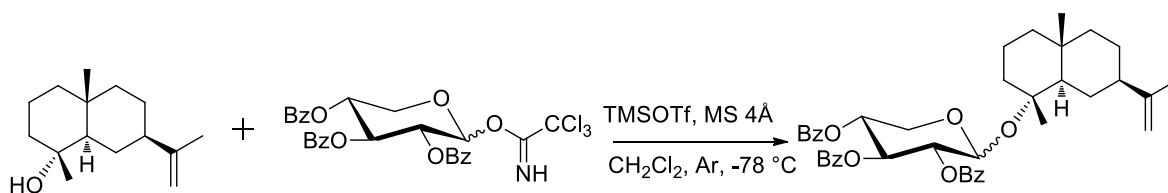
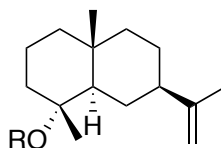


Figure 10 : Glycosylation du sélin-11-en-4- α -ol avec le D-xylose-TCA

Cette méthode de couplage a permis d'obtenir sept dérivés glycosidiques protégés (L-rhamnose **5**, D-xylose **6**, L-xylose **7**, D-arabinose **8**, L-arabinose **9**, D-fucose **10** et L-fucose **11**) (tableau 3). Les sept composés obtenus ont été isolés par chromatographie sur gel de silice et analysés par résonance magnétique nucléaire. Pour chaque glycoside, le carbone quaternaire 4, sur lequel se trouve l'hydroxyle glycosylé, est observable autour de 80 ppm en RMN ^{13}C . Ce carbone est observable à 70 ppm pour le sélin-11-en-4- α -ol non glycosylé. Le proton anomérique de ces glycosides est observable à 5 ppm. Ainsi, les carbones 11 et 12 appartenant à l'alcène se trouvent à 108 et 150 ppm, facilement identifiable grâce aux protons de l'alcène terminal se trouvant à 4,6 ppm.

Tableau 3 : Rendements obtenus pour les dérivés glycosidiques protégés du sélin-11-en-4- α -ol



Composé	R	Rendement (%)
5	L-rhamnose-OBz	71
6	D-xylose-OBz	81
7	L-xylose-OBz	56
8	D-arabinose-OBz	32
9	L-arabinose-OBz	70
10	D-fucose-OBz	32
11	L-fucose-OBz	72

3.3.2. Déprotection des glycosides formés

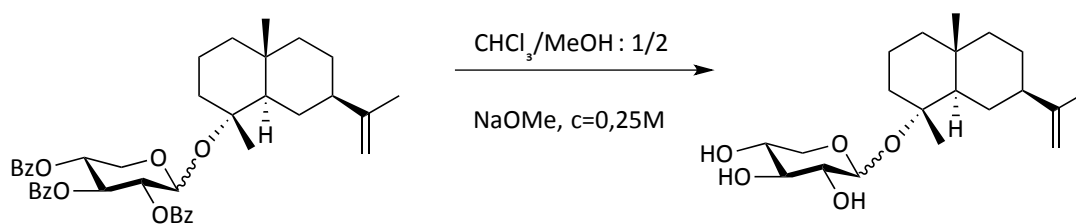
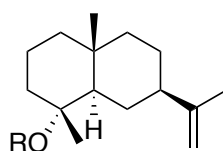


Figure 11 : Déprotection du glycoside du sélin-11-en-4- α -ol

Pour réaliser la déprotection, le glycoside protégé est solubilisé dans un mélange dichlorométhane/méthanol puis une solution de méthanolate de sodium y est ajoutée ($c = 0,25M$). Après quatre heures, le glycoside déprotégé peut être purifié par chromatographie sur gel de silice (figure 11). Les rendements des glycosides déprotégés obtenus sont présentés dans le tableau 4. Les composés sont analysés par résonance magnétique nucléaire. Des similitudes entre les différents glycosides ont été constatées. Par exemple, le proton anomérique apparaît entre 4,5 et 5,0 ppm ainsi que le carbone 4 qui se trouve à 80 ppm.

Tableau 4 : Rendements des glycosides du sélin-11-en-4- α -ol (**1**)



Composé	R	Rendement (%)
12	L-rhamnose	88
13	D-xylose	77
14	L-xylose	72
15	D-arabinose	42
16	L-arabinose	95
17	D-fucose	78
18	L-fucose	98

3.4. Diterpènes, 13-épitorulosol et 19-*cis*-hydroxiabienol

Pour le 13-épitorulosol, l'objectif était de fonctionnaliser la position 19 de l'aglycone par une entité saccharidique. Pour cela, deux étapes ont été nécessaires, la première consiste à faire un couplage entre un donneur (sucre activé) et l'accepteur (aglycone). La deuxième étape consiste à déprotéger l'ensemble du glycoside obtenu.

3.4.1. Glycosylation du 13-épitorulosol

L'expérience acquise lors de la synthèse des glycosides du sélin-11-en-4- α -ol a permis d'utiliser la même méthode de glycosylation. Ainsi, le couplage entre l'aglycone et le sucre protégé activé a été réalisé à une température de -78°C . Cependant lors de l'analyse par résonance magnétique nucléaire, il a été remarqué que deux unités saccharidiques se sont greffées sur l'aglycone en position 13 et 19 (figure 12). En effet, les deux protons anomériques se retrouvent à 4,79 ppm pour le premier et 4,66 ppm pour le deuxième. Les deux fonctions alcéniques sont aussi très caractéristiques, leurs carbones se retrouvent dans la zone des 106-116 ppm et 141-148 ppm pour les deux alcènes. Trois bidesmosides d'épitorulosol ont été obtenus : le 2',3',4'-tribenzoyl-13,19-Di-*O*- α -L-rhamnopyranoside d'épitorulosol **20**, le 2',3',4'-tribenzoyl-13,19-Di-*O*- α -L-arabinopyranoside d'épitorulosol **21** et le 2',3',4'-tribenzoyl-13,19-Di-*O*- α -D-arabinopyranoside d'épitorulosol **22** avec des rendements respectifs de 37%, 52% et 38% (tableau 6).

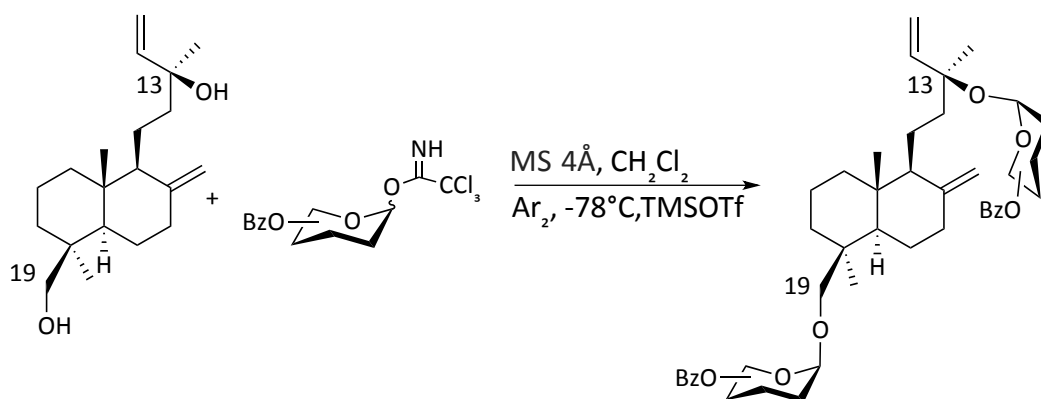


Figure 12 : Glycosylation du 13-épitorulosol

3.4.2. Déprotection des glycosides du 13-épitorulosol

Pour réaliser la déprotection, deux méthodes ont été employées (figure 13). Afin d'optimiser la purification des glycosides déprotégés, une purification a donc été réalisée par HPLC préparative. L'identification des composés a été faite par résonance magnétique nucléaire. Ainsi, un produit de couplage avec deux unités saccharidiques a été confirmé.

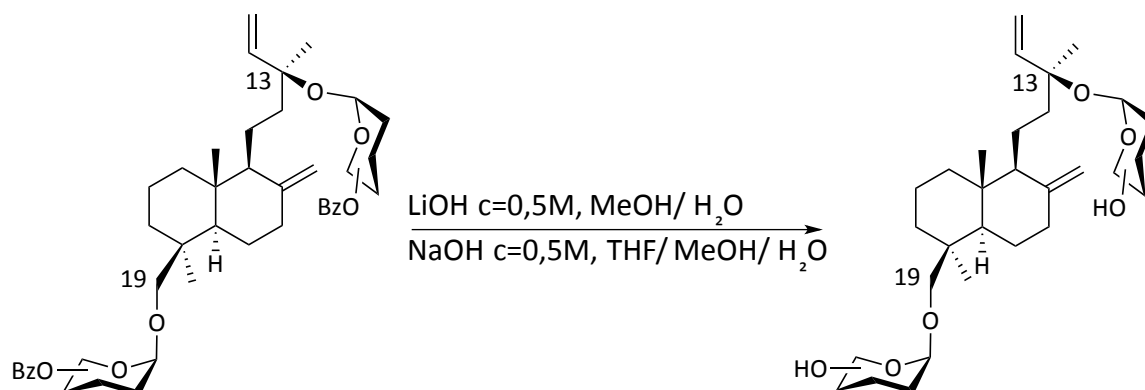
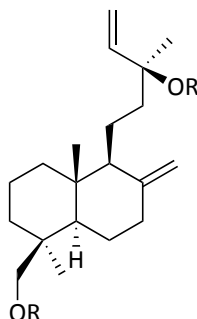


Figure 13 : Déprotection des glycosides du 13-épitorulosol

Trois dérivés finaux avec le 13-épitorulosol ont été obtenus : le 13,19-*O*-L-dirhamnoside d'épitorulosol **23**, le 13,19-*O*-L-diarabinopyranoside d'épitorulosol **24** et le 13,19-*O*-D-diarabinopyranoside d'épitorulosol **25**, avec des rendements respectifs non optimisés présentés tableau 5.

Tableau 5 : Rendements des glycosides du 13-épitorulosol (**2**)



Composé	R	Rendement (%)
20	L-dirhmanose-OBz	37
21	L-diarabinose-OBz	52
22	D-diarabinose-OBz	38
23	L-dirhmanose	8
24	L-diarabinose	15
25	D-diarabinose	15

3.4.3. Glycosylation du 19-*cis*-hydroxiabienol

La glycosylation du 19-*cis*-hydroxiabienol (**3**) va être réalisée suivant la méthode développée précédemment lors du couplage du 13-épitorulosol (figure 14). Le couplage entre le 19-*cis*-hydroxiabienol et le sucre trichloroacétimide a été réalisé avec deux sucres qui sont le L-xylose-trichloroacétimide (**45**) et le D-arabinose-trichloroacétimide (**47**). La réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) bien que le composé de départ soit faiblement visible à une longueur d'onde de $\lambda = 254\text{nm}$. Une fois la réaction terminée, le glycoside formé a été purifié par colonne chromatographique sur gel de silice et analysé par résonance magnétique nucléaire. Deux composés ont été obtenus le 2',3',4'-tri-benzoyl-19-*O*- α -D-arabinopyranoside de *cis*-hydroxiabienol **26** et le 2',3',4'-tri-benzoyl-19-*O*- α -L-xylopyranoside de *cis*-hydroxiabienol **27** avec des rendements respectifs de 62% et 87% (tableau 6).

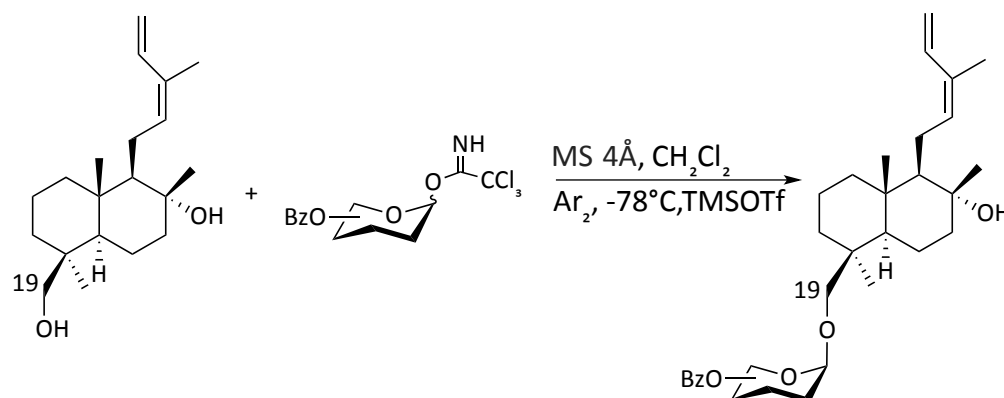


Figure 14 : Glycosylation du 19-*cis*-hydroxiabienol

3.4.4. Déprotection des monosaccharides du 19-*cis*-hydroxiabienol

Deux essais de déprotections ont été analysés, en premier les conditions de type Zenplen suivi d'un essai avec l'hydroxyde de sodium (Simonsen et al., 2003). Ces méthodes n'ont pas permis une déprotection totale du glycoside protégé. La difficulté peut être due aux groupements protecteurs utilisés, au temps de réaction ou aux concentrations utilisées. Par la suite, l'hydroxyde de lithium monohydrate (Arewang, Lahmann, Oscarson, & Tiden, 2007) a été utilisé et une déprotection totale des glycosides a été obtenue (figure 15).

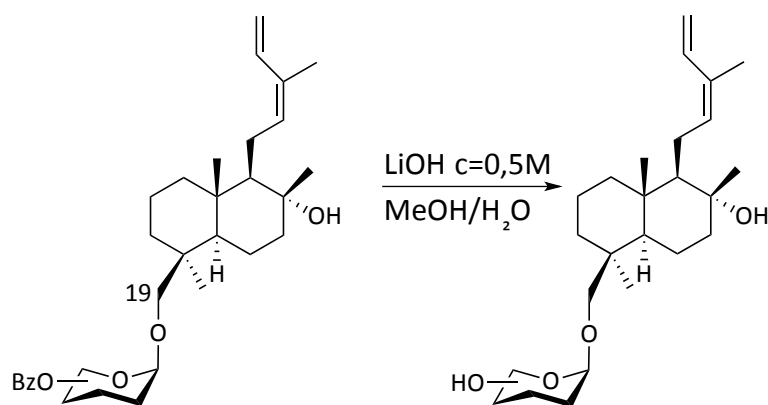
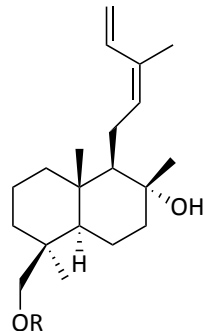


Figure 15 : Déprotection des glycosides du 19-*cis*-hydroxiabienol

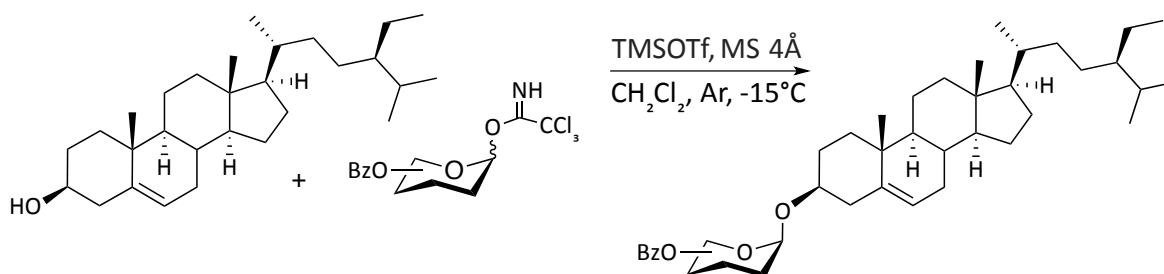
La présence d'un résidu d'acide benzoïque ou de benzoate de méthyle a été constatée après une purification sur gel de silice en phase normale. Dès lors, une méthode de purification par chromatographie liquide haute performance a été mise au point. Ainsi, deux dérivés finaux avec le 19-*cis*-hydroxiabienol ont été obtenus : 19-O-*L*-xylopyranoside de *cis*-hydroxiabienol **28** et 19-O-*L*-xylopyranoside de *cis*-hydroxiabienol **29** avec des rendements présentés tableau 6.

Tableau 6 : Rendements des glycosides du 19-*cis*-hydroxiabienol (**3**)

Composé	R	Rendement (%)
26	D-arabinose-OBz	62
27	L-xylose-OBz	87
28	D-arabinose	16
29	L-xylose	33

3.5. Glycosylation du stérol

Dans le cas du β -sitostérol, la stratégie de glycosidation utilisé était celle de Schmidt en faisant intervenir le promoteur de Lewis, TMSOTf, à -15°C (figure 16).

Figure 16 : Glycosylation du β -sitostérol

3.5.1. Formation des dérivés glycosylés du stérol

Après la glycosylation, quatre glycosides ont été obtenus (**30** à **33**). Ces composés ont été purifiés par colonne chromatographique sur gel de silice et caractérisés par résonance magnétique nucléaire. Les protons anomériques se retrouvent à 5 ppm ainsi que le carbone 3 à 77 ppm.

3.5.2. Déprotection des glycosides formés

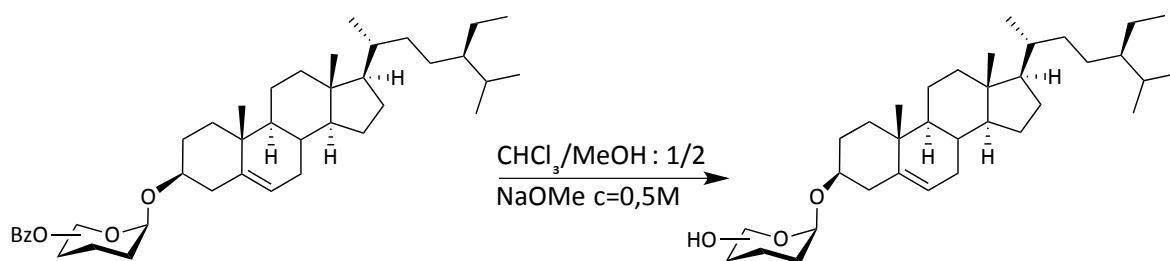
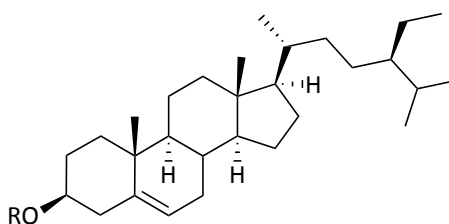


Figure 17 : Déprotection des glycosides du β -sitostérol

Une solution de méthanolate de sodium à une concentration de 0.5 M a été utilisée afin de réaliser la déprotection (figure 17), (Meinke *et al.*, 2011). Il a été ainsi possible de former quatre dérivés de ce triterpène : 3-*O*- α -L-rhamnopyranoside de β -sitostérol (**34**), 3-*O*- α -D-galactopyranoside de β -sitostérol (**35**), 3-*O*- α -D-xylopyranoside de β -sitostérol (**36**) et le 3-*O*- α -D-arabinopyranoside de β -sitostérol (**37**). Les rendements obtenus, pour les deux étapes de synthèse, sont présentés dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Rendements obtenus pour les dérivés glycosidiques du β -sitostérol (**4**)



Composé	R	Rendement (%)
30	L-rhamnose-OBz	71
31	D-Galactose-OBz	38
32	D-xylose-OBz	58
33	D-Arabinose-OBz	18
34	L-rhamnose	95
35	D-Galactose	86
36	D-xylose	41
37	D-Arabinose	50

CHAPITRE IV

RÉSULTATS BIOLOGIQUES ET DISCUSSION

4.1. Évaluation de la cytotoxicité et de l'effet anti-inflammatoire des dérivés du sélin-11-en-4- α -ol

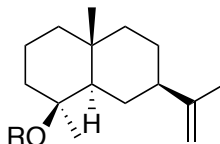
L'évaluation de la cytotoxicité a été effectuée sur tous les composés terpéniques **1**, **2**, **3** et **4** ainsi que sur leurs analogues glycosidiques **5-37**. Dans un premier temps, la cytotoxicité a été complétée *in-vitro* sur trois lignées cellulaires : cellules cancéreuses du poumon **A-549**, cellules cancéreuses du colon **DLD-1** et cellules saines **WS-1**. La cytotoxicité a été évaluée avec deux sondes : la rézasurine qui permet de quantifier l'activité métabolique (Khosrokhavar, Rahimifard, Shoeibi, Hamedani, & Hosseini, 2009) et le test de Hoechst qui permet d'évaluer la quantité d'ADN (Soledad & Gérard, 1993). Les expériences ont été réalisées trois fois chacune de manière indépendante et en triplicata pour s'assurer de la reproductibilité. Les résultats (tableau 8) sont exprimés en μM et les valeurs sont des concentrations qui inhibe 50% de la croissance cellulaire (IC_{50}).

À la lecture des résultats, le sélin-11-en-4- α -ol **1** n'a montré aucune cytotoxicité ($\text{IC}_{50} > 200 \mu\text{M}$) au niveau des cellules testées (A-549, DLD-1 et WS-1). Les glycosides (**13**, **15** et **16**) n'ont pas montré de cytotoxicité pour les trois types de lignées cellulaires. Cependant, les composés **12**, **14**, **17** et **18** montrent une légère activité cytotoxique sur les trois lignées cellulaires. En effet, 4-*O*-L-fucopyranoside de selin-11-en-4- α -ol (**18**) montre une $\text{IC}_{50} = 79 \pm 7 \mu\text{M}$ sur la lignée cellulaire du poumon (A-549). Le sous-produit eudesma-4,6-diene **19** montre également une légère activité cytotoxique non sélective avec une $\text{IC}_{50} = 64 \pm 8 \mu\text{M}$ sur la lignée cellulaire du colon (DLD-1). L'huile essentielle de myrique baumier montre une cytotoxicité modéré envers les lignées cancéreuses et semble légèrement moins cytotoxique envers la lignées saine (tableau 8).

L'activité anti-inflammatoire a également été évaluée pour ces composés. Ce test consiste à mesurer l'inhibition de la production d'oxyde nitrique produit par les macrophages de

souris stimulés avec le LPS (Dufour et al., 2007). Ce test est contrôlé avec un inhibiteur de l'iNOS et L-NAME. L'eudesma-4,6-diene **19** présente une activité anti-inflammatoire avec une $IC_{50} = 59 \pm 7 \mu M$. Le greffage de certains sucres sur le sélin-11-en-4- α -ol (**12** et **18**) améliore l'activité anti-inflammatoire.

Tableau 8 : Activité cytotoxique et anti-inflammatoire des dérivés du sélin-11-en-4- α -ol



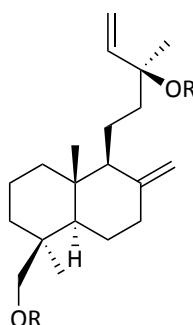
Composé	R	Cytotoxique			Anti-inflammatoire
		Lignée cellulaire			
		IC ₅₀ en μM			
		A-549	DLD-1	WS-1	RAW 264.7
1	-H	>200	>200	>200	>160
12	L-rhamnose	83 \pm 8	85 \pm 2	82 \pm 3	76 \pm 1
13	D-xylose	>200	>200	>200	>160
14	L-xylose	124 \pm 6	191 \pm 7	>200	108 \pm 15
15	D-arabinose	>200	>200	>200	>160
16	L-arabinose	>200	>200	>200	>160
17	D-fucose	109 \pm 5	128 \pm 7	152 \pm 8	>160
18	L-fucose	79 \pm 7	97 \pm 7	121 \pm 12	85 \pm 7
19	Eudesma-4,6-diene	75 \pm 3	64 \pm 8	65 \pm 5	59 \pm 7
HE du myrique baumier ($\mu g/ml$)		46 \pm 4	52 \pm 4	60 \pm 2	-

4.2. Évaluation de la cytotoxicité et de l'effet anti-inflammatoire des dérivés du 13-épitorulosol et du 19-*cis*-hydroxiabienol

Le 13-épitorulosol (**2**) a montré une cytotoxicité modérée ($IC_{50} = 31 \pm 3 \mu M$ sur les cellules cancéreuses du poumon et du colon, A-549 et DLD-1) et une légère sélectivité, avec un $IC_{50} = 82 \pm 7 \mu M$ pour les cellules saines WS-1. Ce diterpène (**2**) étant constitué de deux fonctions alcools (positions 13 et 19) qui peuvent être directement glycosylées afin

d'obtenir des saponines contenant deux sections osidiques est appelé bidesmosides. L'activité cytotoxique et anti-inflammatoire des nouveaux composés (**23**, **24** et **25**) a été évaluée sur les différentes lignées cancéreuses humaines. Tel que le montre le tableau 9, le greffage des deux sections sucres diminue l'activité de l'aglycone seul.

Tableau 9 : Activité cytotoxique et anti-inflammatoire des dérivés du 13-épitorulosol



		Cytotoxique			Anti-inflammatoire
Composé	R	IC ₅₀ en μM			
		Lignée cellulaire			
		A-549	DLD-1	WS-1	RAW264.7
2	13-épitorulosol	31 ± 3	32 ± 4	82 ± 7	> 80
23	L-rhamnose	46 ± 5	50 ± 5	52 ± 5	> 80
24	L-arabinose	>100	>100	>100	> 80
25	D-arabinose	>100	>100	>100	> 80

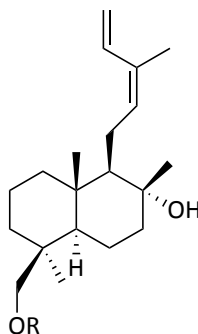
L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire n'a révélé aucune activité sur les trois composés **23**, **24** et **25** avec des IC₅₀ supérieures à 80 μ M.

Les résultats préliminaires montrent que la présence des deux monosaccharides diminue l'activité cytotoxique du 13-épitorulosol. Le 19-*cis*-hydroxiabienol ayant une structure proche du 13-épitorulosol, le même type de modulation chimique lui a été appliqué afin de pouvoir comparer les deux essais.

L'activité cytotoxique du 19-*cis*-hydroxiabienol (**3**) montre une cytotoxicité modérée avec un bon degré de sélectivité sur les cellules cancéreuses du poumon avec un IC₅₀ = 37 \pm 3

μM et une IC_{50} supérieure à $100 \mu\text{M}$ sur les cellules saines. Une modulation chimique par glycosylation a donc été testée afin d'améliorer ces résultats intéressants. Deux monoglycosides ont été formés avec le D-arabinose **28** et le L-xylose d'hydroxiabienol **29**. Cependant, aucune activité cytotoxique et anti-inflammatoire n'a été détectée au niveau de ces deux glycosides avec des IC_{50} supérieures à $100 \mu\text{M}$ pour les trois lignées cellulaires A-549, DLD-1 et WS-1 (tableau 10).

Tableau 10 : Activité cytotoxique et anti-inflammatoire des monosaccharides
de 19-*cis*-hydroxiabienol

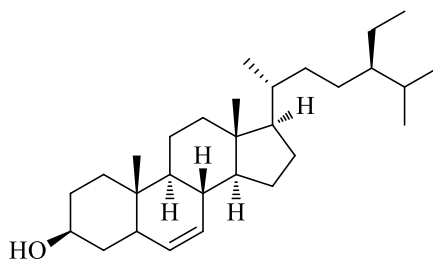


		Cytotoxique		Anti-inflammatoire	
		IC ₅₀ en μM			
		Lignée cellulaire			
Composé	R	A-549	DLD-1	WS-1	RAW 264.7
3	19- <i>cis</i> -hydroxiabienol	>100	37 ± 3	>100	> 80
28	D-arabinose	>100	>100	>100	> 80
29	L-xylose	>100	>100	>100	> 80

4.3. Évaluation de la cytotoxicité des dérivés du β -sitostérol

Le β -sitostérol (**4**) et ses dérivés glycosidiques **34**, **35**, **36** et **37** ont été difficiles à tester suite aux difficultés rencontrées lors de leur solubilisation dans le diméthylsulfoxyde. Ainsi, les résultats des essais (tableau 11) n'ont montré aucune activité cytotoxique *in-vitro* sur les lignées cellulaires A-549, DLD-1 et WS-1 à la plus haute concentration testée ($IC_{50} > 200 \mu M$). Des essais avec d'autres solvants ont été effectués. L'hydro-solubilité est un problème fréquemment rencontré au niveau des composés de la famille des stérols. Un travail de recherche a démontré que seulement 1% des stérols sont soluble dans une phase aqueuse (Rohmer, Ourisson, & Brandt, 1972). Finalement, la présence d'une unité saccharidique n'a pas permis d'obtenir une meilleure solubilité du β -sitostérol. D'autres méthodes doivent être envisagées afin de parvenir à solubiliser les composés.

Tableau 11 : Activité cytotoxique des monosaccharides du β -sitostérol



IC ₅₀ en μM				
Lignée cellulaire				
Composé	R	A-549	DLD-1	WS-1
4	β -sitostérol	>200	>200	>200
34	L-rhamnose	>200	>200	>200
35	D-galactose	>200	>200	>200
36	D-xylose	>200	>200	>200
37	D-arabinose	>200	>200	>200

CHAPITRE V
CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Au cours de ce projet de recherche, seize nouvelles molécules ont été synthétisées et caractérisées par résonance magnétique nucléaire. Malgré quelques difficultés au niveau de la synthèse, les quatre aglycones ont pu être glycosylés.

En ce qui concerne le selin-11-en-4- α -ol (**1**), bien qu'il ne possède pas d'activité cytotoxique, l'ajout de certaines unités monosaccharidiques a permis de bonifier légèrement la cytotoxicité et l'activité anti-inflammatoire. Il serait éventuellement intéressant de tester les huit glycosides obtenus dans d'autres tests biologiques tels qu'antibactériens afin de valoriser ces composés. De ce fait, l'étude sur l'huile essentielle du myrique baumier devrait être poursuivie afin de connaître la ou les molécules qui lui confèrent son activité cytotoxique. Cependant, les recherches effectuées sur le sesquiterpène sont les premiers résultats publiés dans la littérature, contribuant ainsi à l'avancement des connaissances. En effet, la méthode mise au point fonctionne parfaitement donnant des glycosides synthétiques non rapportés dans la littérature.

Du côté du 13-épitorulosol (**2**) et du 19-*cis*-hydroxiabienol (**3**), les glycosylations devraient être poursuivies afin d'apporter une meilleure diversité structurale, ce qui pourrait permettre l'établissement d'une tendance réelle sur l'efficacité des monosaccharides à améliorer l'activité biologique. Une étude pourrait également être menée sur la présence d'une ou deux unités monosaccharidiques en fonction de l'aglycone. Il a été remarqué au cours de ce projet que deux sucres se greffent sur le 13-épitorulosol alors qu'une seule unité monosaccharidique se greffe sur le 19-*cis*-hydroxiabienol. De plus, dans les deux cas, il a été remarqué que la présence d'une ou plusieurs unités saccharidiques n'améliore pas l'activité biologique sur l'aglycone, voire l'inhibe.

Dans le cas du β -sitostérol (**4**), la présence d'une unité monosaccharidique n'a pas permis d'améliorer significativement la solubilité. Conséquemment, les tests biologiques n'ont pas pu être réalisés. Il pourrait être envisagé de greffer des chaînes glycosidiques ou un autre type de groupement hydrosoluble. Au cours de cette étude, plusieurs solvants ont été testés mais aucun n'a permis la solubilisation des glycosides déprotégés.

CHAPITRE VI

MÉTHODES EXPÉRIMENTALES

A- Méthode générale:**Colonne à basse pression:**

Le matériel utilisé est un Büchi C-620 composé de cinq modules : Büchi Control Unit C-620; Büchi fraction collector C-620; Büchi UV photometer C-635 et deux Büchi pump C-605 module (solvants A et B). La colonne utilisée est une Sepacore® Silica 12g. Le dépôt du mélange réactionnel est solide. Les solvants sélectionnés sont ceux utilisés lors de la chromatographie sur couche mince : le solvant A est le dichlorométhane et le solvant B est le méthanol. La méthode consiste à faire varier graduellement la quantité de méthanol afin d'obtenir le composé souhaité. Pour cela, 100% de A est élué pendant 30 minutes puis graduellement 2% de B pendant 20 minutes, 5% pendant 20 minutes et 10% pour 30 minutes.

Chromatographie liquide haute performance (HPLC) analytique:

L'unité chromatographique utilisée est un Agilent 1200 series technology. Il est constitué de plusieurs modules : un Degasser pump SL; un détecteur UV visible DADSL Agilent 1200 series (détecteur à barrettes diode) et un injecteur HIP-ALS. Le logiciel utilisé est HPLC DAD 1100. La colonne est une 250x4.6mm Kinetex5ubiphenyl 100A avec un débit de 1 ml/min. Le volume injecté est de 5,0µL. Le solvant A est de l'eau avec, 0.1% d'acide formique et le solvant B est du méthanol (MeOH) à 0.1% d'acide formique. La méthode consiste à commencer avec 5% jusqu'à 100% de B en 40 minutes puis de maintenir à 100% de B pour 5 minutes. La longueur d'onde utilisée est 254nm.

Chromatographie liquide haute performance (HPLC) préparative:

Le chromatogramme utilisé est un Shimadzu composé de cinq modules (Degassing unit 5R DGU-20A; Preparative liquid chromatograph LC-20AP module; auto sampler SIL-10AP; diode array detector SPD-M20A and Fraction collector FRC-10A). La colonne utilisée est une 250 x 21.2mm Kinetex (U 100A biphenyl). Le solvant A est de l'eau avec 0.1% d'acide

formique et le solvant B est une solution de méthanol (MeOH) avec 0.1% d'acide formique. Les longueurs d'ondes observées sont entre 200 nm et 400 nm. La méthode consiste à commencer avec 5% de B jusqu'à 100% de B en 50 minutes puis 10 minutes de lavage avec 100% de B. Le débit utilisé est de 10 ml / min.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN):

Les spectres ^1H NMR sont obtenus avec un instrument Brüker 400 MHz et les spectres ^{13}C NMR sont réalisés avec un instrument 100MHz 400 Brüker spectrometer. Les solvants utilisés sont le Chloroforme-d, le méthanol-d ou le DMSO-d. Les déplacements chimiques sont rapportés en partie par million (ppm) relativement au solvant de référence. Les signaux sont rapportés en m (multiplet), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), dd (doublet dedoublet) et les constantes de couplages sont en hertz (Hz).

Procédés de synthèse:

Les réactions étant sensibles à l'air et l'eau, les milieux réactionnels sont placés sous atmosphère inerte. Les réactifs sensibles sont ajoutés à l'aide d'une seringue sèche. La rotation optique est obtenue à l'aide d'un polarimètre Research Analytical AUTOPOL IV digital. Les chromatographies flash sont réalisées sur un gel de silice 60-230 mesh. Les plaques de chromatographie sur couche mince sont faites avec de la silice 60 F254 , 0.25 mm. Elles sont visualisées avec une lampe UV₂₅₄ et sont révélées avec une solution de molybdate cérium (0,05g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_4(\text{NH}_4)_4$, 1g $\text{MoO}_4(\text{NH}_4)_2$, 200 mL de H_2O , 15mL de H_2SO_4).

Le 19-*cis*-hydroxiabienol et le 13-épitorulosol sont extraits du mélèze, collecté au Saguenay, dans le laboratoire Laseve à l'université du Québec à Chicoutimi. Le sélin-11-en-4- α -ol est extrait de l'huile essentielle du myrique baumier (*Myrica gale*) collecté dans la forêt boréale. Les autres produits chimiques et les solvants ACS proviennent de Sigma-Aldrich et de Fisher Scientifique.

Méthodologie pour les essais cellulaires :

Toutes les préparations aux tests cellulaires sont décrites dans la littérature (Mskhiladze et al., 2008).

B- Préparation des imidates de Schmidt:

La préparation des sucres trichloroacétimidates est décrite dans la littérature (Gauthier et al., 2008).

C- Méthode générale pour la glycosylation:

L'accepteur terpénique (1eq) et le donneur activé (1.1eq) sont dissouts dans du CH_2Cl_2 anhydre en présence de tamis moléculaire 4Å à -78°C (-15°C dans le cas du β -sitostérol). Après 30 minutes, l'ajout du TMSOTf (0,1eq) se fait sous argon dans des conditions anhydres. La réaction est complète entre 0.5-1 heure puis est arrêtée par l'ajout de Et_3N (0.3mL). Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par colonne chromatographique flash.

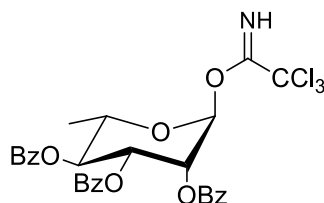
D- Méthode générale de déprotection du sesquiterpène et du stérol:

Le glycoside précédemment formé est dissous dans un mélange $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$: 2/1 puis une solution de méthanolate de sodium 0.25 M est ajoutée. La réaction est laissée sous agitation pendant 24 h à température ambiante, puis solubilisée dans du CH_2Cl_2 , sous gaz inerte. L'arrêt se fait par l'ajout de résine Dowex G-26 H^+ . Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par colonne chromatographique flash.

E- Méthode générale de déprotection des diterpènes:

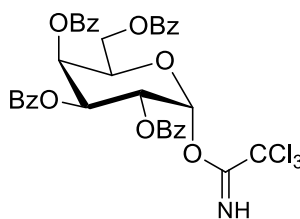
Le glycoside formé (1eq) est dissous dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1/3). Une solution de $\text{LiOH}, \text{H}_2\text{O}$: 0,5M (0,1eq) dans H_2O est ajoutée. La réaction est laissée sous agitation, à température ambiante, durant 24h-48h. L'arrêt se fait par l'ajout d'une résine H^+ . Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par colonne chromatographique flash pour donner un solide.

2',3',4'-tri-*O*-benzoyl- α -L-rhamnopyranoside trichloroacétimide (39)



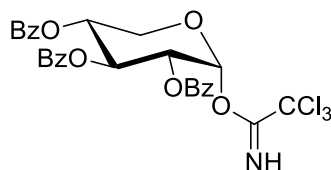
L-rhamnopyranoside **38** (2050mg, 12.5mmol) est préparé selon la méthode **B**. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (CH_2Cl_2 , $R_f = 0.72$). Un rendement de 23% est obtenu pour le composé **39** (1.78g, 4 étapes) et le résultat est une huile. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C du composé **39** sont publiés dans la littérature (Gauthier, 2006).

2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoyl- α -D-galactopyranoside trichloroacétimide (41)



D-galactopyranoside **40** (1000mg, 0.055mol) est préparé selon la procédure **B**. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (Hex / AcOEt : 8/2, $R_f = 0.36$). Le rendement pour le composé **41** est de 12% (5g, 4 étapes) et le composé se trouve sous la forme d'une huile. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C du composé **41** sont en adéquation avec ceux publiés dans la littérature (Rio, Beau, & Jacquinet, 1991).

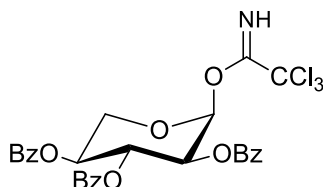
2',3',4'-tri-*O*-benzoyl- α -D-xylopyranoside trichloroacétimide (43)



D-xylopyranoside **42** (2000mg, 13mmol) est préparé selon la méthode **B**. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (Hex / AcOEt : 8/2, $R_f = 0.30$). Le rendement du composé **43** est de 21% (1.67g, 4 étapes) et le résultat est sous la forme

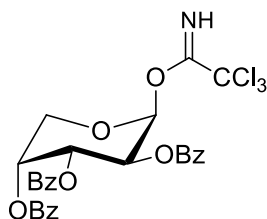
d'une huile. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C du composé **43** sont publiés dans la littérature (Chen & Kong, 2002).

2',3',4'-tri-*O*-benzoyl- α -L-xylopyranoside trichloroacétimide (45)

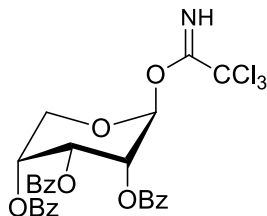


L-xylopyranoside **44** (5000mg, 33mmol) est préparé selon la méthode **B**. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (Hex / AcOEt : 8/2, R_f = 0.32). Le rendement du composé **45** est de 47% (9,3g, 4 étapes) et le résultat est sous la forme d'une huile. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C de **45** sont publiés dans la littérature (Mikkelsen, Christensen, Bols, & Lundt, 1995).

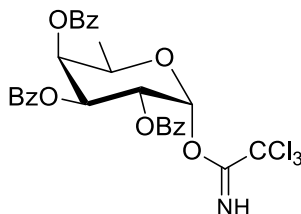
2',3',4'-tri-*O*-benzoyl- α -D-arabinopyranoside trichloroacétimide (47)



D-arabinopyranoside **46** (5000mg, 33mmol) est préparé selon la méthode **B**. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (Hex / AcOEt : 8/2, R_f = 0.36). Le rendement du composé **47** est de 52% (10.5g, 52%, 4 étapes) et le résultat est sous la forme d'une huile. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C de **45** sont publiés dans la littérature (Gauthier, 2006).

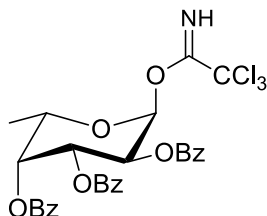
2',3',4'-tri-*O*-benzoyl- α -L-arabinopyranoside trichloroacétimide (49)

L-arabinopyranoside **48** (5000mg, 33mmol) est préparé selon la méthode **B**. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (Hex / AcOEt : 8/2, R_f = 0.38). Le rendement du composé **49** est de 50% (10g, 4 étapes) et le résultat est sous la forme d'une huile. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C de **45** sont publiés dans la littérature (Plé et al., 2004).

2',3',4'-tri-*O*-benzoyl- α -D-fucopyranoside trichloroacétimide (51)

D-fucopyranoside **50** (5000mg, 30mmol) est préparé selon la méthode **B**. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (Hex / AcOEt : 8/2, R_f = 0.56). Le rendement du composé **51** est de 54% (10.0g, 4 étapes). Le résultat est sous la forme d'une huile. $[\alpha]_D^{20} +33.59$ (c 0.67, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H, H-2 (N-H)), 8.12 - 7.28 (m, 15H, H-Ar), 6.84 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-1'), 6.05 (dd, J = 10.7, 3.3 Hz, 1H, H-3'), 5.92 (dd, J = 10.7, 3.6 Hz, 1H, H-2'), 5.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H-4'), 4.64 (t, J = 6.6 Hz, 1H, H-5'), 1.34 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H-6'). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.87 - 165.62 (3 x CO), 160.81 (C_q , C-1), 133.58 - 128.31 (18 x C-Ar), 94.14 (C-1'), 90.94 (C-3), 71.32 (C-4'), 68.69 (C-3'), 68.09 (C-5'), 67.87 (C-2'), 16.22 (C-6').

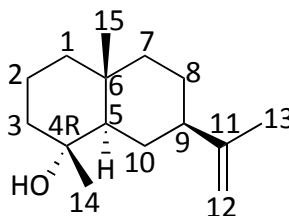
2',3',4'-tri-*O*-benzoyl- α -L-fucopyranoside trichloroacétimide (53)



L-fucopyranoside **52** (5000mg, 30mmol) est préparé selon la méthode **B**. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (Hex / AcOEt : 8/2, R_f = 0.54). Le rendement du composé **53** est de 53% (9.9g, 4 étapes) et le résultat est sous la forme d'une huile. $[\alpha]_D^{20}$ - 45.58 (c 0.63, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H, H-2, (N-H)), 8.14 – 7.23 (m, 15H, H-Ar), 6.83 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-1'), 6.04 (dd, J = 10.7, 3.3 Hz, 1H, H-3'), 5.92 (dd, J = 10.7, 3.6 Hz, 1H, H-2'), 5.90 – 5.87 (m, 1H, H-4'), 4.65 (q, J = 6.3 Hz, 1H, H-5'), 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H-6'). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 165.88 - 165.63 (3 x CO), 160.83 (C_q , C-1), 133.58 - 128.31 (18 x C-Ar), 94.15 (C-1'), 90.95 (C-3), 71.33 (C-4'), 68.69 (C-3'), 68.10 (C-5'), 67.88 (C-2'), 16.22 (C-6').

Sélin-11-en-4- α -ol (1)

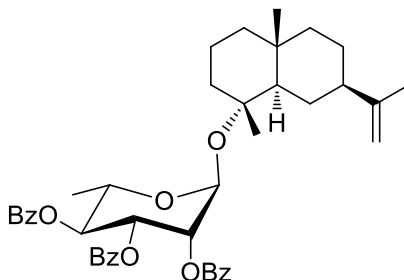
L'huile essentielle du myrique baumier est extraite par entraînement à la vapeur d'eau. Le sélin-11-en-4- α -ol est présent à 11,5%, celui-ci cristallise dans cette huile permettant de l'obtenir facilement avec une pureté supérieure à 95%.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-12), 2.00 – 1.90 (m, 1H, H-9), 1.86 – 1.83 (m, 2H, H-2), 1.75 (s, 3H, H-13), 1.55 (ddd, J = 11.8, 8.0, 3.1 Hz, 2H, H-10), 1.45 (t, J = 4.7 Hz, 1H, H-8), 1.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-5), 1.21 (dd, J = 7.8, 3.9 Hz, 2H, H-2), 1.12 (s, 3H, H-14), 0.89 (s, 3H, H-15). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 150.77 (C-11), 108.24 (C-12), 72.33 (C-4), 54.96 (C-5), 46.42 (C-9), 44.75 (C-1), 43.45 (C-3), 41.16 (C-7), 34.71 (C-6), 26.95 (C-8),

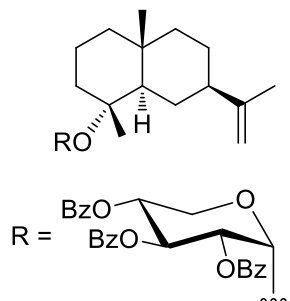
26.11 (C-2), 22.79 (C-14), 21.17 (C-13), 20.22 (C-10), 18.79 (C-15). $[\alpha]_D^{20}$ - 3.304 (c 0.146, CH₂Cl₂). M= 222,2 g.mol⁻¹ Formule : C₁₅H₂₅O

2',3',4'-tribenzoyl-4-O- α -L-rhamnopyranoside de sélin-11-en-4- α -ol (5)



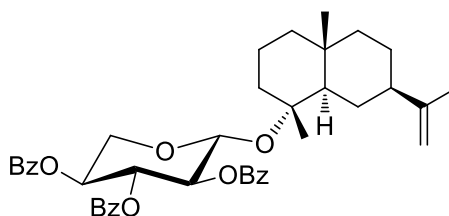
L'accepteur sélin-11-en-4- α -ol (150mg, 675mmol, 1eq) et le donneur L-rhamnopyranoside-TCA (500mg, 677mmol, 1,1eq) ont été couplés selon la méthode C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash (9/1 : Hex / AcOEt). Le produit obtenu sous forme d'huile (311mg, 71 %). R_f = 0.56 (8/2 : Hex/AcOEt) ; $[\alpha]_D^{20}$ +7.931 (c 1.45, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, 2H, H-Bz), 7.97 (d, 2H, H-Bz), 7.84 (d, 2H, H-Bz), 7.60 (t, 1H, H-Bz), 7.51 (m, 3H, H-Bz), 7.41 (m, 3H, H-Bz), 7.27 (m, 36H, H-Bz), 5.85 (d, 1H, H-5'), 5.65 (s, 1H, H-2'), 5.41 (d, 1H, H-3'), 5.37 (s, 1H, H-1'), 4.80 (s, 2H, H-12), 4.33 (dd, J = 9.8, 6.1 Hz, 1H, H-5), 2.07 (m, 4H, H-1 ; H-8), 1.95 (m, 1H, H-9), 1.86 (s, 3H, H-13), 1.45 (m, 2H, H-3), 1.31 (d, 3H, H-6'), 1.26 (s, 5H, H-14 ; H-10), 1.18 (d, 2H, H-2), 0.95 (s, 3H, H-15). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.75 (C-O), 165.69 (C-O), 165.48 (C-O), 150.78 (C-11), 133.25 - 128.17 (18 x C-Ar), 107.84 (C-12), 90.54 (C-1'), 80.47 (C-4), 72.67 (C-3'), 72.15 (C-2'), 70.09 (C-5'), 66.34 (C-5), 45.74 (C-1), 40.59 (C-3), 38.36 (C-9), 34.71 (C-6), 26.81 (C-8), 26.48 (C-2), 21.34 (C-13), 20.14 (C-14), 19.61 (C-10), 19.02 (C-15), 17.69 (C-6').

2',3',4'-tribenzoyl-4-O- α -D-xylopyranoside de sélin-11-en-4- α -ol (6)



L'accepteur sélin-11-en-4- α -ol (50mg, 225mmol, 1eq) et le donneur D-xylopyranoside-TCA (150mg, 230mmol, 1,1eq) sont couplés selon la méthode C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash (9/1 : Hex / AcOEt) et le produit obtenu est une huile (121mg, 81 %). R_f = 0.52 (8/2 : Hex/AcOEt) ; $[\alpha]_D^{20}$ -5.719 (c 1.23, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 – 7.83 (m, 5H, H-Bz), 7.60 – 7.43 (m, 5H, H-Bz), 7.36 – 7.21 (m, 5H, H-Bz), 5.82 (t, J = 3.9 Hz, 1H, H-3'), 5.63 (q, J = 2.7 Hz, 1H, H-4'), 5.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-1'), 5.28 (dd, J = 3.5, 2.2 Hz, 1H, H-2'), 4.75 (dt, J = 17.0, 1.5 Hz, 2H, H-12), 4.41 (dd, J = 13.1, 2.1 Hz, 1H, H-5'), 4.01 (dd, J = 13.1, 2.5 Hz, 1H, H-5'), 2.10 – 2.01 (m, 1H, H-9), 1.94 (d, J = 14.3 Hz, 3H, H-1, H-8), 1.80 (d, J = 1.1 Hz, 3H, H-13), 1.77 – 1.72 (m, 1H, H-7), 1.58 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H-5), 1.52 – 1.49 (m, 2H, H-1), 1.29 (d, J = 12.4 Hz, 2H, H-3), 1.24 (s, 3H, H-14), 0.94 (s, 3H, H-15). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.30 (C-O), 166.23 (C-O), 165.30 (C-O), 150.76 (C-11), 133.13 - 128.29 (18 x C-Ar), 108.23 (C-12), 91.64 (C-1'), 80.61 (C-4), 70.83 (C-2'), 67.95 (C-4'), 66.30 (C-3'), 61.17 (C-5'), 52.00 (C-5), 45.96 (C-9), 44.90 (C-1), 40.72 (C-3), 38.63 (C-7), 26.84 (C-8), 26.63 (C-2), 21.23 (C-13), 20.11 (C-14), 19.71 (C-10), 19.13 (C-15).

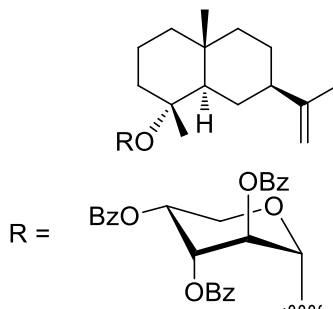
2',3',4'-tribenzoyl-4-O- β -L-xylopyranoside de sélin-11-en-4- α -ol (7)



L'accepteur sélin-11-en-4- α -ol (150mg, 675mmol, 1eq) et le donneur L-xylopyranoside-TCA (449mg, 743mmol, 1,1eq) sont couplés selon la méthode C. Le résidu obtenu est

purifié par chromatographie flash (9/1 : Hex / AcOEt) et le produit obtenu est une huile (130mg, 56%). $R_f = 0.55$ (8/2 : Hex/AcOEt) ; $[\alpha]_D^{20} +0,079$ (c 0.757, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 – 7.21 (m, 15H, H-Bz), 5.85 (td, $J = 8.9, 1.6$ Hz, 1H, H-2'), 5.44 (ddd, $J = 8.8, 7.0, 1.5$ Hz, 1H, H-3'), 5.34 (td, $J = 8.7, 4.7$ Hz, 1H, H-4'), 4.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-1'), 4.56 (d, $J = 20.0$ Hz, 2H, H-12), 4.40 (dd, $J = 11.7, 5.1$ Hz, 1H, H-5'), 3.59 (dd, $J = 11.5, 9.3$ Hz, 1H, H-5'), 1.86 – 1.83 (m, 1H, H-9), 1.80 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-1), 1.78 – 1.66 (m, 2H, H-8), 1.64 (s, 3H, H-13), 1.57 (dt, $J = 14.1, 3.4$ Hz, 2H, H-10), 1.52 – 1.46 (m, 1H, H-8), 1.46 – 1.40 (m, 1H, H-7), 1.39 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-1), 1.37 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-8), 1.32 – 1.24 (m, 1H, H-3), 1.20 (dd, $J = 10.1, 5.0$ Hz, 1H, H-1), 1.10 (dd, $J = 13.2, 3.6$ Hz, 1H, H-8), 1.01 (s, 3H, H-14), 0.89 – 0.84 (m, 1H, H-1), 0.81 (s, 3H, H-15). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.68 (C-O), 165.53 (C-O), 164.92 (C-O), 150.54 (C-11), 133.34 - 128.31 (18 x C-Ar), 107.67 (C-12), 94.70 (C-1'), 80.45 (C-4), 71.85 (C-2'), 71.49 (C-3'), 70.08 (C-4'), 62.23 (C-5'), 52.76 (C-5), 45.62 (C-9), 44.85 (C-1), 40.61 (C-3), 39.49 (C-7), 34.53 (C-6), 26.58 (C-8), 25.84 (C-2), 21.19 (C-13), 19.69 (C-10), 19.05 (C-14), 18.88 (C-15).

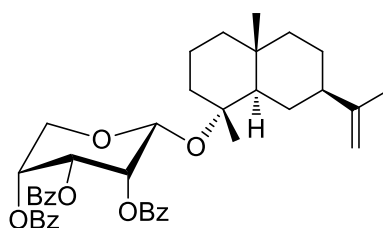
2',3',4'-tribenzoyl-4-O- α -D-arabinopyranoside de sélin-11-en-4- α -ol (8)



L'accepteur sélin-11-en-4- α -ol (200mg, 900 μ mol, 1eq) et le donneur D-arabinopyranoside-TCA (300mg, 496 μ mol, 1.1eq) sont couplés selon la méthode C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash (9/1 : Hex / AcOEt) et le produit obtenu est une huile (200mg, 32 %). $R_f = 0.51$ (8/2 : Hex/AcOEt) ; $[\alpha]_D^{20} -3.591$ (c 0.98, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 – 8.02 (m, 5H, H-Bz), 7.68 – 7.50 (m, 5H, H-Bz), 7.50 – 7.39 (m, 5H, H-Bz), 5.63 (s, 1H, H-1'), 5.50 (d, 1H, H-3'), 5.41 (s, 1H, H-4'), 4.68 (d,

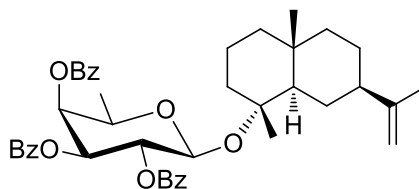
2H, H-12), 4.65 (s, 2H, H-5'), 4.61 (q, 1H, H-2'), 1.70 (s, 3H, H-9), 1.60 – 1.46 (m, 2H, H-10), 1.46 – 1.34 (m, 7H, H-8 ; H-1), 1.26 (d, 2H, H-2), 1.21 (s, 3H, H-14), 1.14 – 1.03 (m, 2H, H-3), 0.92 (s, 3H, H-15). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.83 (C-O), 165.53 (C-O), 165.23 (C-O), 134.08 - 128.43 (18 x C-Ar), 150.67 (C-11), 108.13 (C-12), 100.12 (C-1'), 83.05 (C-4'), 80.16 (C-2'), 79.92 (C-4), 77.82 (C-3'), 68.86 (C-5'), 44.97 (C-1), 40.77 (C-3), 39.05 (C-9), 34.70 (C-6), 26.90 (C-8), 26.26 (C-2), 21.06 (C-13), 19.74 (C-10), 19.46 (C-14), 19.19 (C-15).

2',3',4'-tribenzoyl-4-O- β -L-arabinopyranoside de sélin-11-en-4- α -ol (9)



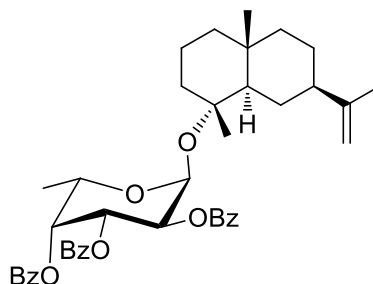
L'accepteur sélin-11-en-4- α -ol (100mg, 450 μ mol, 1eq) et le donneur L-arabinopyranoside-TCA (150mg, 248 μ mol, 1,1eq) sont couplés selon la méthode C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash (9/1 : Hex / AcOEt) et le produit obtenu est une huile (449mg, 70 %). R_f = 0.6 (8/2 : Hex/AcOEt) ; $[\alpha]_D^{20}$ +7.255 (c 3.06, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 – 7.90 (m, 5H, H-Bz), 7.61 – 7.22 (m, 10H, H-Bz), 5.69 – 5.64 (m, 1H, H-4'), 5.59 (td, J = 9.1, 8.5, 4.5 Hz, 2H, H-2' ; H-3'), 4.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H, H-1'), 4.68 – 4.61 (m, 2H, H-12), 4.31 (dd, J = 12.8, 4.2 Hz, 1H, H-5'), 3.85 (dd, J = 12.8, 2.3 Hz, 1H, H-5'), 1.96 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H-2), 1.94 – 1.88 (m, 1H, H-7), 1.82 (dq, J = 10.7, 5.6, 4.0 Hz, 1H, H-9), 1.70 (s, 3H, H-13), 1.59 – 1.53 (m, 2H, H-10), 1.50 (q, J = 5.3, 3.5 Hz, 2H, H-8), 1.41 (d, J = 5.5 Hz, 1H, H-7), 1.36 (t, J = 3.0 Hz, 1H, H-1), 1.31 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H-3), 1.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-5), 1.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H-2), 1.20 (s, 3H, H-14), 1.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H-1), 0.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-3), 0.86 (s, 3H, H-15). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.89 (C-O), 165.70 (C-O), 165.19 (C-O), 150.70 (C-11), 133.32 - 128.36 (18 x C-Ar), 108.16 (C-12), 94.11 (C-1'), 80.13 (C-4), 70.90 (C-2'), 70.74 (C-3'), 68.54 (C-4'), 62.06 (C-5'), 52.32 (C-5), 45.83 (C-9), 44.83 (C-1), 40.67 (C-3), 38.95 (C-7), 34.55 (C-6), 26.80 (C-8), 25.98 (C-2), 21.09 (C-13), 20.34 (C-14), 19.68 (C-10), 19.08 (C-15).

2',3',4'-tribenzoyl-4-O- β -D-fucopyranoside de sélin-11-en-4- α -ol (10)



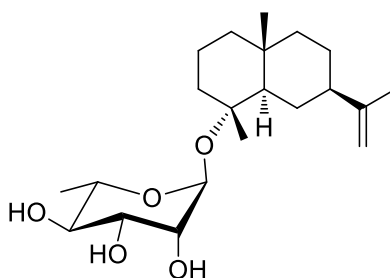
L'accepteur sélin-11-en-4- α -ol (100mg, 450mmol, 1eq) et le donneur D-fucopyranoside-TCA (313mg, 495mmol, 1,1eq) sont couplés selon la méthode C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash (9/1 : Hex / AcOEt) et le produit obtenu est une huile (99mg, 32%). $R_f = 0.73$ (7/3 : Hex/AcOEt) ; $[\alpha]_D^{20} +6.368$ (c 1.52, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 – 7.10 (m, 15H, H-Bz), 5.72 – 5.64 (m, 2H, H-3' : H-4'), 5.54 (dt, $J = 10.3$, 2.8 Hz, 1H, H-2'), 4.97 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-1'), 4.73 – 4.62 (m, 2H, H-12), 4.01 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-5'), 1.88 (p, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-9), 1.85 (dt, $J = 4.1$, 1.9 Hz, 1H, H-2), 1.78 (q, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-3), 1.75 (s, 3H, H-13), 1.54 (tq, $J = 9.1$, 3.3 Hz, 5H, H-2 ; H-6'), 1.48 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-8), 1.45 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-8), 1.43 – 1.39 (m, 1H, H-1), 1.37 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-7), 1.25 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-5), 1.19 (s, 1H, H-1), 1.17 – 1.14 (m, 1H, H-2), 1.11 (s, 3H, H-14), 1.09 (s, 1H, H-7), 0.89 (s, 3H, H-15). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 166.22 (C-O), 165.71 (C-O), 165.20 (C-O), 150.86 (C-11), 133.28 - 128.20 (18 x C-Ar), 108.16 (C-12), 95.03 (C-1'), 79.92 (C-4), 72.41 (C-2'), 71.31 (C-3'), 70.34 (C-4'), 69.26 (C-5'), 54.87 (C-5), 46.33 (C-9), 44.66 (C-1), 43.37 (C-3), 41.08 (C-7), 34.62 (C-6), 26.84 (C-8), 26.03 (C-2), 22.71 (C-14), 21.08 (C-13), 20.14 (C-10), 18.70 (C-15), 16.61 (C-6').

2',3',4'-tribenzoyl-4-O- α -L-fucopyranoside de sélin-11-en-4- α -ol (11)



L'accepteur sélin-11-en-4- α -ol (100mg, 450 μ mol, 1eq) et le donneur L-fucopyranoside-TCA (313mg, 495 μ mol, 1,1eq) sont couplés selon la méthode C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash (9/1 : Hex / AcOEt) et le produit obtenu est une huile (224mg, 72%). R_f = 0.70 (7/3 : Hex/AcOEt) ; $[\alpha]_D^{20}$ -6.511 (c 0.94, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 – 7.15 (m, 15H, H-Bz), 5.78 (ddd, J = 9.8, 7.9, 1.5 Hz, 1H, H-4'), 5.72 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-3'), 5.61 (ddd, J = 10.6, 3.8, 1.8 Hz, 1H, H-2'), 4.95 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H, H-1'), 4.58 (d, J = 19.4 Hz, 2H, H-12), 4.07 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H-5'), 1.95 (s, 1H, H-9), 1.94 (s, 2H, H-2), 1.81 – 1.76 (m, 1H, H-3), 1.67 (s, 3H, H-13), 1.57 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-10), 1.55 – 1.50 (m, 2H, H-8), 1.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H-10), 1.45 (s, 1H, H-1), 1.43 – 1.37 (m, 1H, H-7), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-6'), 1.27 – 1.23 (m, 1H, H-5), 1.20 (d, J = 4.9 Hz, 1H, H-1), 1.08 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H-7), 1.01 (s, 3H, H-14), 0.80 (s, 3H, H-15). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.20 (C-O), 165.61 (C-O), 165.02 (C-O), 150.58 (C-11), 133.32 - 128.19 (18 x C-Ar), 108.17 (C-12), 94.68 (C-1'), 80.24 (C-4), 72.10 (C-2'), 71.22 (C-3'), 69.87 (C-4'), 69.59 (C-5'), 54.82 (C-5), 46.31 (C-9), 44.65 (C-1), 43.35 (C-3), 41.07 (C-7), 34.47 (C-6), 26.86 (C-8), 25.70 (C-2), 21.19 (C-13), 20.13 (C-10), 19.05 (C-14), 18.69 (C-15), 16.60 (C-6').

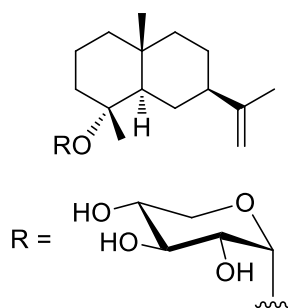
4-O- α -L-rhamnopyranoside de sélin-11-en-4- α -ol (12)



Le résidu **5** est préparé selon la méthode D. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash (CH₂Cl₂ 100% to CH₂Cl₂ / MeOH : 9/1) et le produit obtenu est une huile (61mg, 88%). R_f = 0,29 (8/2 : CHCl₃/ MeOH) ; $[\alpha]_D^{20}$ -5.607 (c 1.88, CH₂Cl₂/ MeOH (50/50)). ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 5.05 (s, 1H, J = 1.9 Hz, H-1'), 4.69 (d, J = 9.2 Hz, 2H, H-12), 3.82 – 3.73 (m, 1H, H-5'), 3.73 – 3.69 (m, 1H, H-3'), 3.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H-2'), 3.34 (d, J = 9.5 Hz, 1H, H-4'), 1.93 (dd, J = 19.2, 7.7 Hz, 2H, H-7), 1.81 (d, J = 12.5 Hz, 1H, H-

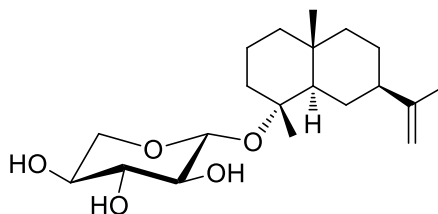
2), 1.74 (s, 3H, H-13), 1.65 – 1.50 (m, 3H, H-10), 1.46 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, H-1), 1.40 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H, H-3), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-6'), 1.17 (d, $J = 9.4$ Hz, 3H, H-14), 0.92 (s, 3H, H-15). ^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 151.79 (C-11), 108.90 (C-12), 94.79 (C-1'), 80.03 (C-4), 74.01 (C-4'), 73.47 (C-3'), 72.32 (C-2'), 68.93 (C-5'), 53.05 (C-5), 47.28 (C-9), 45.87 (C-1), 41.69 (C-3), 39.16 (C-7), 35.49 (C-6), 27.79 (C-8), 27.13 (C-2), 21.60 (C-13), 21.10 (C-14), 20.65 (C-10), 19.84 (C-15).

4-O- α -D-xylopyranoside de sélin-11-en-4- α -ol (13)



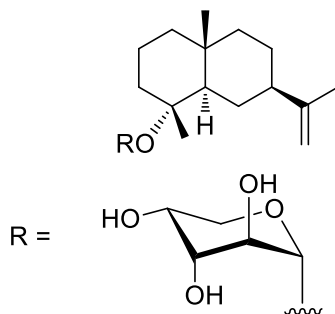
Le résidu **6** est préparé selon la méthode D. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash (CH_2Cl_2 100% to CH_2Cl_2 / MeOH : 9/1) et le produit obtenu est une huile (40mg, 77%). $R_f = 0,19$ (8/2 : CHCl_3 / MeOH) ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -9.762$ (c 1.56, CH_2Cl_2 / MeOH (50/50)). ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 5.18 (m, 1H, $J = 3.7$ Hz, H-1'), 4.70 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-12), 3.98 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H-4'), 3.94 – 3.76 (m, 2H, H-5'), 3.70 (m, 1H, H-3'), 3.58 (s, 1H, H-2'), 1.96 – 1.81 (m, 2H, H-10), 1.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 1.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H, H-13), 1.55 (dd, $J = 9.8, 4.4$ Hz, 2H, H-8), 1.45 (dd, $J = 13.8, 11.6$ Hz, 1H, H-7), 1.27 – 1.19 (m, 2H, H-2), 1.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H, H-14), 0.90 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, H-15). ^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 150.60 (C-11), 108.12 (C-12), 93.64 (C-1'), 79.49 (C-4), 72.78 (C-2'), 69.83 (C-4'), 65.94 (C-3'), 63.18 (C-5'), 52.32 (C-5), 46.24 (C-9), 44.65 (C-1), 43.30 (C-3), 40.76 (C-7), 34.64 (C-6), 26.85 (C-8), 26.42 (C-2), 21.09 (C-13), 20.12 (C-14), 19.66 (C-10), 18.71 (C-15). HR-ESI-MS m/z 377.2295 $\text{M}+\text{Na}^+$ calcd pour $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_5$ trouvé 354.2391.

4-*O*- β -L-xylopyranoside de sélin-11-en-4- α -ol (14)



Le résidu **7** est préparé selon la méthode D. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash (CH₂Cl₂ 100% to CH₂Cl₂ / MeOH : 9/1) et le produit obtenu est une huile (60mg, 72%). R_f = 0,50 (7mL/1mL : CH₂Cl₂ / MeOH) ; $[\alpha]_D^{20}$ -2,850 (c 12.24, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.71 – 4.62 (m, 2H, H-12), 4.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1'), 3.76 (dd, *J* = 11.5, 5.3 Hz, 1H, H-5'), 3.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-4'), 3.30 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-2'), 3.17 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-5'), 3.11 (dd, *J* = 9.3, 7.6 Hz, 1H, H-3'), 2.07 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H-2), 1.76 (s, 2H, H-10), 1.73 (s, 3H, H-13), 1.56 (q, *J* = 4.6, 3.3 Hz, 2H, H-7), 1.53 – 1.46 (m, 1H, H-2), 1.43 (s, 2H, H-8), 1.41 (dd, *J* = 6.2, 2.7 Hz, 1H, H-5), 1.36 (s, 1H, H-3), 1.30 – 1.19 (m, 1H, H-1), 1.16 (s, 3H, H-14), 1.06 (s, 1H, H-3), 0.94 (s, 3H, H-15). ¹³C NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 151.89 (C-11), 108.51 (C-12), 98.20 (C-1'), 80.96 (C-4), 78.04 (C-2'), 75.02 (C-3'), 71.21 (C-4'), 66.57 (C-5'), 53.77 (C-5), 47.71 (C-9), 46.21 (C-1), 42.02 (C-3), 40.12 (C-7), 35.74 (C-6), 28.04 (C-8), 27.40 (C-2), 21.31 (C-13), 20.81 (C-10), 20.24 (C-14), 19.66 (C-15).

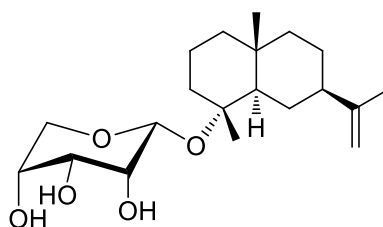
4-*O*- α -D-arabinopyranoside de sélin-11-en-4- α -ol (15)



Le résidu **8** est préparé selon la méthode D. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash (CH₂Cl₂ 100% to CH₂Cl₂ / MeOH : 9/1) et le produit obtenu est une

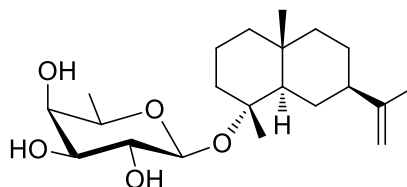
huile (97mg, 42%). $R_f = 0,50$ (7mL/1mL : CH_2Cl_2 / MeOH) ; $[\alpha]_D^{20} +0.802$ (c 1.41, CH_2Cl_2 /MeOH (50/50)). ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 5.17 (dd, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-1'), 4.70 (dd, 1H, H-12), 3.90 (s, 1H, C-10), 3.89-3.95 (m, 1H, H-4'), 3.86 (dd, $J = 6.6, 4.5$ Hz, 1H, H-3'), 3.59 – 3.72 (m, 2H, H-5'), 2.01 (dd, 1H, H-9), 1.88-1.99 (m, 2H, H-10), 1.76 (s, 3H, H-1), 1.65-1.85 (m, 2H, H-7), 1.44-1.52 (m, 3H, H-14) 1.33-1.42 (m, 2H, H-8) 1.32-1.48 (m, 1H, H-5), 1.16 (s, 3H, H-12), 0.94 (s, 3H, H-15). ^{13}C NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 151.84 (C-11), 108.57 (C-12), 102.99 (C-1'), 84.36 (C-4'), 84.26 (C-2'), 79.36 (C-4), 77.93 (C-3'), 62.70 (C-5'), 53.74 (C-5), 47.55 (C-9), 46.18 (C-1), 41.95 (C-3), 40.38 (C-7), 28.04 (C-8), 27.40 (C-2), 23.61 (C-14), 20.71 (C-13), 19.80 (C-10), 19.67 (C-15). HR-ESI-MS m/z 377.2320 $\text{M}+\text{Na}^+$ calcd pour $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_5$ trouvé 369.2620.

4-O- β -L-arabinopyranoside de sélin-11-en-4- α -ol (16)



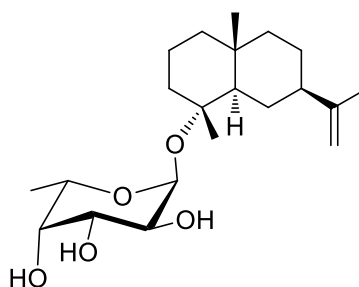
Le résidu **9** est préparé selon la méthode D. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash (CH_2Cl_2 100% to CH_2Cl_2 / MeOH : 9/1) et le produit obtenu est une huile (143mg, 95%). $R_f = 0,46$ (7mL/1mL : CH_2Cl_2 / MeOH) ; $[\alpha]_D^{20} +8.425$ (c 1.48, MeOH). ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 4.71 – 4.61 (m, 1H, H-12), 4.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-1'), 3.82 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-5'), 3.79 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-4'), 3.55 (dd, $J = 10.5, 7.1$ Hz, 1H, H-2'), 3.50 – 3.43 (m, 1H, H-3'), 2.01 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, H-2), 1.96 – 1.85 (m, 1H, H-7), 1.73 (s, 3H, H-13), 1.59 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-10), 1.54 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-2), 1.52 – 1.49 (m, 1H, H-5), 1.47 – 1.43 (m, 1H, H-10), 1.37 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H, H-3), 1.16 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H, H-14), 0.94 (s, 3H, H-15). ^{13}C NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 151.78 (C-11), 108.59 (C-12), 97.88 (C-1'), 80.44 (C-4), 74.40 (C-2'), 72.49 (C-3'), 69.74 (C-4'), 66.32 (C-5'), 53.13 (C-5), 49.95 (C-9), 46.14 (C-1), 41.92 (C-3), 39.99 (C-7), 35.59 (C-6), 28.03 (C-8), 27.24 (C-2), 21.24 (C-13), 20.70 (C-14), 20,25 (C-10) 19.57 (C-15).

4-O-β-D-fucopyranoside de sélin-11-en-4-α-ol (17)



Le résidu **10** est préparé selon la méthode D. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash (CH₂Cl₂ 100% to CH₂Cl₂ / MeOH : 9/1) et le produit obtenu est une huile (39mg, 78%). R_f = 0,48 (7mL/1mL : CH₂Cl₂ / MeOH) ; [α]_D²⁰ -0.741 (c 12.14, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.70 – 4.61 (m, 1H, H-12), 4.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-1'), 3.57 (s, 1H, H-('), 3.56 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-3'), 3.44 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-2'), 3.41 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-4'), 2.09 – 2.01 (m, 2H, H-2), 1.98 – 1.86 (m, 2H, H-7 ; H-9), 1.73 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, H-13), 1.55 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-7), 1.52 – 1.49 (m, 2H, H-8), 1.44 (s, 1H, H-5), 1.42 – 1.37 (m, 2H, H-1), 1.36 (s, 1H, H-3), 1.31 – 1.27 (m, 1H, H-10), 1.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-6'), 1.17 (s, 3H, H-14), 1.12 (s, 1H, H-3), 0.93 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H, H-15), 0.86 (s, 1H, H-10). ¹³C NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 152.01 (C-11), 108.56 (C-12), 97.88 (C-1'), 80.30 (C-4), 75.34 (C-2'), 73.11 (C-3'), 72.39 (C-4'), 71.35 (C-5'), 53.25 (C-5), 47.71 (C-9), 46.28 (C-1), 42.07 (C-3), 40.14 (C-7), 35.66 (C-6), 28.14 (C-8), 27.27 (C-2), 21.26 (C-13), 20.82 (C-10), 20.79 (C-14), 19.62 (C-15), 17.03 (C-6').

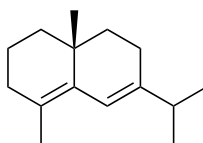
4-O-α-L-fucopyranoside de sélin-11-en-4-α-ol (18)



Le résidu **11** est préparé selon la méthode D. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash (CH₂Cl₂ 100% to CH₂Cl₂ / MeOH : 9/1) et le produit obtenu est une huile (120mg, 98%). R_f = 0,60 (7mL/1mL : CH₂Cl₂ / MeOH) ; [α]_D²⁰ -2.800 (c 17.14, MeOH).

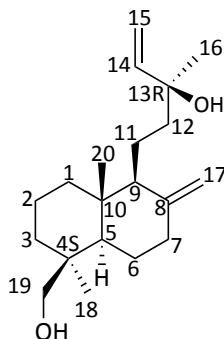
^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 4.70 – 4.61 (m, 1H, H-12), 4.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-1'), 3.57 (d, J = 3.1 Hz, 2H, H-4' ; H-5'), 3.49 (dd, J = 7.6, 4.3 Hz, 1H, H-3'), 3.45 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-2'), 2.11 (dd, J = 13.2, 3.1 Hz, 1H, H-2), 1.73 (s, 3H, H-13), 1.71 (s, 2H, H-7), 1.56 (s, 2H, H-10), 1.50 (d, J = 3.2 Hz, 2H, H-8), 1.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-5), 1.42 (t, J = 2.8 Hz, 2H, H-1), 1.35 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H-3), 1.27 (d, J = 6.1 Hz, 1H, H-1), 1.23 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H-6'), 1.16 (d, J = 2.2 Hz, 3H, H-14), 1.11 (s, 1H, H-13), 1.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-2), 0.94 (s, 3H, H-15). ^{13}C NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 151.89 (C-11), 108.58 (C-12), 97.65 (C-1'), 80.71 (C-4), 75.24 (C-2'), 73.01 (C-3'), 72.41 (C-4'), 71.37 (C-5'), 53.31 (C-5), 47.55 (C-9), 46.21 (C-1), 42.04 (C-3), 39.71 (C-7), 35.72 (C-6), 28.13 (C-8), 27.20 (C-2), 21.32 (C-13), 20.84 (C-10), 20.71 (C-14), 19.66 (C-15), 17.18 (C-6').

Eudesma-4,6-diene (**19**)



L'accepteur sélin-11-en-4- α -ol (40mg, 180 μ mol, 1eq) est dissous dans CH_2Cl_2 anhydre (10mL) avec du tamis moléculaire 4 Å. Après 30 minutes, le TMSOTf (2.7 μ L, 18mmol, 0,1eq) est ajouté sous argon dans des conditions anhydres. Après 10 minutes, l'eudesma-4,6-diene est obtenu. La réaction est stoppée avec Et_3N (0.3mL). Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le mélange réactionnel est purifié par chromatographie flash (100% Hex), le produit obtenu est une huile jaune (20mg). R_f = 0.90 (Hex). Les spectres RMN ^1H and ^{13}C NMR de l'eudesma-4,6-diene **19** sont répertoriés dans la littérature (Païs, Fontaine, Laurent, Barre, & Guittet, 1987) ; (Maheshwari, Jain, Bates, & Bhattacharyya, 1963) et (Fukuzawa et al., 1990).

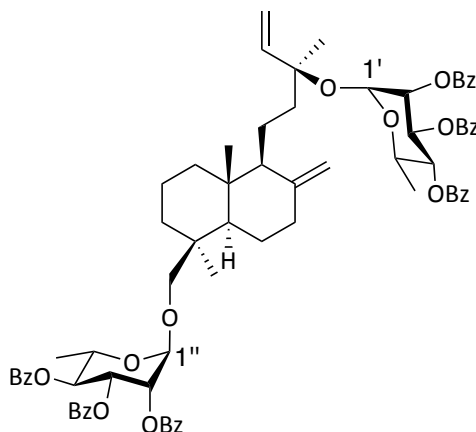
13-Épitorulosol (2)



Le 19-*cis*-hydroxiabienol a été extrait des écorces du *Larix laricina* par une extraction au méthanol. À la suite d'une extraction liquide/liquide, le 19-*cis*-hydroxiabienol a été isolé.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.89 (dd, $J = 17.3, 10.8$ Hz, 1H, H-8), 5.46 (s, 1H, H-14), 5.18 – 4.99 (m, 2H, H-17), 3.65 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H-19), 3.31 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-19), 2.38 – 2.17 (m, 2H, H-6), 2.01 (s, 1H, H-7), 1.72 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H, H-2), 1.58 (td, $J = 17.1, 15.8, 8.5$ Hz, 1H, H-11), 1.48 – 1.34 (m, 2H, H-2 ; H-7), 1.32 – 1.26 (m, 1H, H-9), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-1), 1.10 (s, 3H, H-16), 0.94 (s, 3H, H-18), 0.90 (s, 1H, H-12), 0.86 (s, 3H, H-20). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 136.06 (C-14), 135.21 (C-18), 130.73 (C-15), 113.15 (C-17), 74.49 (C-13), 65.03 (C-19), 63.52 (C-9), 58.18 (C-5), 45.45 (C-7), 41.74 (C-12), 40.27 (C-10), 39.61 (C-4), 36.63 (C-3), 32.73 (C-1), 27.78 (C-18), 24.32 (C-6), 23.70 (C-16), 21.61 (C-2), 19.12 (C-11), 16.75 (C-20). $M = 306,26 \text{ g.mol}^{-1}$ Formule : $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2$

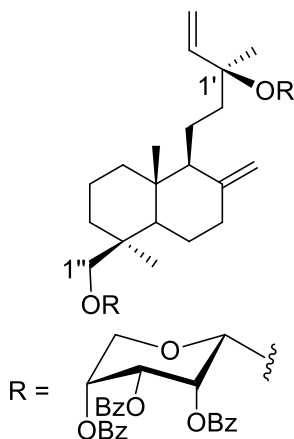
2',3',4'-tribenzoyl-13,19-Di-O- α -L-rhamnopyranoside d'épitorulosol (20)



L'accepteur 13-épitorulosol (60mg, 196mmol, 1eq) et le donneur L-rhamnopyranoside-TCA (154mg, 0,216mmol, 1,1eq) sont couplés selon la méthode C. Le résidu est purifié par chromatographie flash (9/1 : Hex / AcOEt and 8/2 : Hex/AcOEt) et le produit obtenu est une huile (89mg, 36%). $R_f = 0.45$ (7/3 : Hex/AcOEt) ; $[\alpha]_D^{20} +1.474$ (c 2.453, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 – 7.13 (m, 30H, H-Bz), 5.92 – 5.88 (m, 1H, H-14), 5.88 – 5.83 (m, 1H, H-3'), 5.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2''), 5.67 (s, 1H, H-4''), 5.64 (dd, $J = 10.0, 2.5$ Hz, 1H, 3''), 5.51 (dd, $J = 3.3, 1.9$ Hz, 1H, H-4'), 5.33 – 5.23 (m, 2H, H-15), 5.20 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-1'), 4.95 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-1''), 4.91 (s, 1H, H-17), 4.62 (s, 1H, H-17), 4.36 (dq, $J = 9.9, 6.2$ Hz, 1H, H-5''), 4.18 – 4.11 (m, 1H, H-5'), 3.61 (s, 2H, H-19), 2.51 – 2.43 (m, 1H, H-7), 2.05 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-7), 1.93 (s, 1H, H-6), 1.93 – 1.91 (m, 1H, H-3), 1.91 – 1.90 (m, 1H, H-2), 1.73 – 1.71 (m, 1H, H-6), 1.70 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-2), 1.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-9), 1.61 – 1.59 (m, 2H, H-11), 1.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-1), 1.50 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-2), 1.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-3), 1.47 (s, 1H, H-12), 1.43 (s, 3H, H-16), 1.39 (s, 3H, H-6'), 1.37 – 1.35 (m, 1H, H-5), 1.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-6''), 1.15 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H, H-18), 0.74 (s, 3H, H-20). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 165.92 (C-O), 165.87 (C-O), 165.76 (C-O), 165.72 (C-O), 165.63 (C-O), 165.58 (C-O), 163.84 (C-Bz), 148.08 (C-8), 141.47 (C-14), 133.50 - 128.29 (36 x C-Ar), 116.44 (C-17), 106.99 (C-15), 98.18 (C-1''), 92.74 (C-1'), 81.07 (C-13), 72.23 (C-4''), 72.07 (C-4'), 71.85 (C-3''), 71.15 (C-19), 70.91 (C-2''), 70.27 (C-3'), 70.21 (C-2'), 66.77 (C-5'), 66.61 (C-5''), 57.49 (C-9), 56.30 (C-5), 40.63 (C-12), 39.81 (C-10), 38.60 (C-7), 38.10 (C-4), 36.65

(C-3), 28.44 (C-1), 28.06 (C-18), 24.69 (C-6), 23.37 (C-6'), 22.25 (C-16), 19.23 (C-11), 17.75 (C-2), 17.71 (C-6''), 15.47 (C-20).

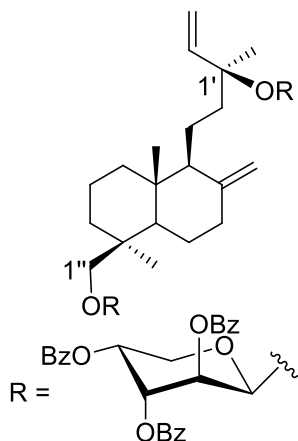
2',3',4'-tribenzoyl-13,19-Di-O-β-L-arabinopyranoside d'épitorulosol (21)



L'accepteur 13-épitorulosol (60mg, 196mmol, 1eq) et le donneur L-arabinopyranoside-TCA (133mg, 215mmol, 1,1eq) sont couplés selon la méthode C. Le résidu est purifié par chromatographie flash (9/1 : Hex / AcOEt) et le produit obtenu est une huile (121mg, 81 %). $R_f = 0.51$ (7/3 : Hex/AcOEt) ; $[\alpha]_D^{20} +15.726$ (c 8.13, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 – 7.28 (m, 30H, H-Bz), 5.76 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-2'), 5.75 (s, 1H, H-3'), 5.69 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-2''), 5.65 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-4''), 5.57 (dd, $J = 9.4, 5.3$ Hz, 1H, H-4'), 5.31 – 5.14 (m, 2H, H-15), 4.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-1'), 4.70 (s, 1H, H-17), 4.66 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-1''), 4.44 (q, $J = 5.9, 4.5$ Hz, 1H, H-17), 4.31 (ddt, $J = 12.8, 8.5, 3.8$ Hz, 2H, H-5''), 3.93 – 3.76 (m, 1H, H-5'), 3.70 (dd, $J = 18.9, 10.8$ Hz, 1H, H-19), 3.54 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-19), 2.31 (dd, $J = 23.8, 12.6$ Hz, 1H, H-7), 1.83 – 1.78 (m, 1H, H-3), 1.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-6), 1.62 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, H-1), 1.35 (s, 3H, H-16), 1.31 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-11), 1.23 (s, 1H, H-6), 1.22 – 1.18 (m, 2H, H-2), 1.18 – 1.14 (m, 1H, H-11), 1.06 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-5), 0.91 (s, 3H, H-18), 0.77 (s, 1H, H-3), 0.69 (dd, $J = 13.2, 3.7$ Hz, 1H, H-1), 0.48 (s, 3H, H-20). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 165.87 (C-O), 165.77 (C-O), 165.65 (C-O), 165.61 (C-O), 165.22 (C-O), 164.97 (C-O), 148.03 (C-8), 141.78 (C-14), 133.37 - 128.14 (36 x C-Ar), 116.22 (C-15), 107.04 (C-17), 101.89 (C-1''), 96.57 (C-1'), 80.98 (C-13), 72.71 (C-19), 71.13 (C-4'), 70.65 (C-3''), 70.19

(C-3'), 70.05 (C-2'), 68.91 (C-4''), 68.53 (C-2''), 63.15 (C-5'), 62.68 (C-5''), 57.31 (C-9), 56.16 (C-5), 39.66 (C-10), 38.85 (C-12), 38.49 (C-7), 38.02 (C-3), 35.35 (C-1), 27.68 (C-18), 24.29 (C-6), 23.03 (C-16), 18.84 (C-11), 17.37 (C-2), 15.25 (C-20).

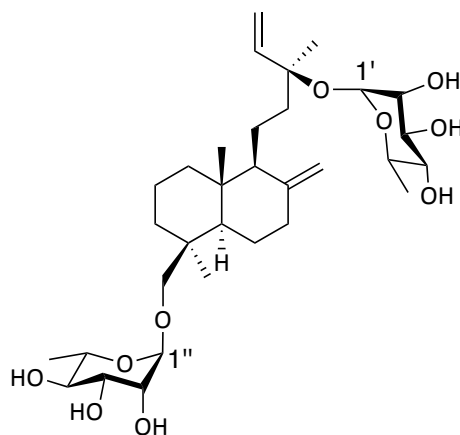
2',3',4'-tribenzoyl-13,19-Di-O- β -D-arabinopyranoside d'épitorulosol (22)



L'accepteur 13-épitorulosol (100mg, 327mmol, 1eq) et le donneur D-arabinopyranoside-TCA (360mg, 360mmol, 1,1eq) sont couplés selon la méthode C. Le résidu est purifié par chromatographie flash (9/1 : Hex / AcOEt) et le produit obtenu est une huile (149mg, 60 %). $R_f = 0.54$ (7/3 : Hex/AcOEt) ; $[\alpha]_D^{20} -11.340$ (c 2.16, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 – 7.47 (m, 30H), 5.94 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1H, H-14), 5.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-2'), 5.74 (s, 1H, H-3'), 5.70 (s, 1H, H-2''), 5.67 (s, 1H, H-4''), 5.61 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-3''), 5.58 (dd, $J = 10.1, 3.4$ Hz, 1H, H-4'), 5.20 – 5.10 (m, 2H, H-15), 4.76 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-1'), 4.67 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-1''), 4.58 (s, 1H, H-17), 4.33 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-17), 4.25 (s, 1H, H-5'), 4.00 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-19), 3.89 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H, H-5''), 3.80 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, H-5'), 3.22 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-19), 2.09 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, H-3), 1.81 (s, 1H, H-1), 1.78 (s, 1H, H-7), 1.69 (s, 1H, H-12), 1.66 (s, 1H, H-6), 1.60 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-3), 1.54 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-2), 1.45 (s, 1H, H-11), 1.42 (s, 1H, H-9), 1.38 (s, 1H, H-11), 1.32 (s, 1H, H-12), 1.26 (s, 1H, H-2), 1.21 (s, 3H, H-16), 1.15 (s, 1H, H-6), 1.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-5), 0.95 (s, 1H, H-7), 0.86 (s, 1H, H-1), 0.84 (s, 3H, H-18), 0.53 (s, 3H, H-20). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 165.83 (C-O), 165.79 (C-O), 165.74 (C-O), 165.60 (C-O), 165.14 (C-O), 165.00 (C-O), 147.95 (C-8),

142.81 (C-14), 133.35 - 128.30 (36 x C-Ar), 114.84 (C-15), 106.45 (C-17), 101.29 (C-1''), 96.15 (C-1'), 80.92 (C-13), 72.93 (C-19), 71.23 (C-4'), 70.61 (C-3''), 70.13 (C-3'), 69.91 (C-2'), 68.96 (C-4'), 68.47 (C-2''), 63.26 (C-5'), 62.38 (C-5''), 57.31 (C-9), 56.07 (C-5), 39.63 (C-10), 39.35 (C-12), 38.67 (C-7), 38.43 (C-3), 37.93 (C-4), 36.47 (C-1), 27.59 (C-18), 24.63 (C-6), 22.07 (C-16), 19.00 (C-11), 17.38 (C-2), 15.10 (C-20).

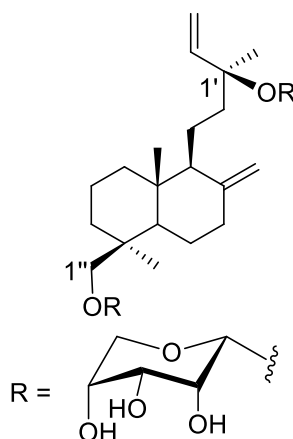
13,19-Di-O- α -L-rhamnopyranoside d'épitorulosol (23)



Le résidu **20** (80mg, 0.064mol, 1eq) est préparé selon la méthode E. Le produit obtenu est une huile légèrement jaune (3.3mg, 86%). $R_f = 0,1$ (9/1 : CH_2Cl_2 / MeOH) ; $[\alpha]_D^{20} -2.548$ (c 0.471, DMSO). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.75 (ddd, $J = 17.5, 11.0, 2.5$ Hz, 1H, H-14), 5.14 (t, $J = 14.5$ Hz, 2H, H-15), 4.79 (s, 1H, H-17), 4.65 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-1'), 4.53 (s, 1H, H-17), 4.44 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-1''), 3.61 – 3.56 (m, 1H, H-2''), 3.56 – 3.52 (m, 1H, H-5''), 3.49 (s, 1H, H-3''), 3.46 (s, 1H, H-3'), 3.43 (s, 1H, H-2'), 3.31 (s, 1H, H-5'), 3.27 – 3.21 (m, 2H, H-19), 3.15 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H, H-4' ; H-4''), 2.38 – 2.27 (m, 1H, H-3), 1.89 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, H-3), 1.74 (m, 1H, H-6), 1.73 (s, 1H, H-7), 1.59 (dd, $J = 23.1, 11.2$ Hz, 2H, H-12), 1.53 (s, 1H, H-9), 1.45 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H, H-11), 1.28 (s, 2H, H-2), 1.24 (t, $J = 4.5$ Hz, 3H, H-16), 1.19 (s, 1H, H-5), 1.09 (ddd, $J = 8.7, 6.2, 2.4$ Hz, 6H, H-6' ; H-6''), 1.03 (s, 1H, H-7), 0.94 (s, 1H, H-1), 0.91 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H, H-18), 0.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H, H-20). ^{13}C NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 147.90 (C-8), 142.69 (C-14), 114.57 (C-15), 106.65 (C-17), 100.57 (C-1''), 95.03 (C-1'), 78.47 (C-13), 72.03 (C-4''), 71.75 (C-4'), 71.58 (C-3''), 70.73 (C-2'), 70.65 (C-3'), 70.46 (C-

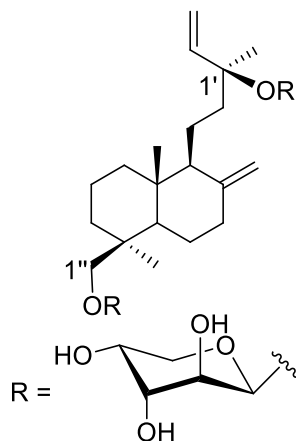
2''), 69.46 (C-19), 68.39 (C-5'), 68.28 (C-5''), 56.46 (C-9), 55.27 (C-5), 40.50 (C-10), 38.37 (C-7), 37.91 (C-3), 37.25 (C-4), 35.93 (C-1), 27.67 (C-18), 24.04 (C-6), 22.54 (C-16), 18.59 (C-11), 17.78/17.77 (C-6'/C-6''), 17.04 (C-2), 14.81 (C-20).

13,19-Di-O- β -L-arabinopyranoside d'épitorulosol (**24**)

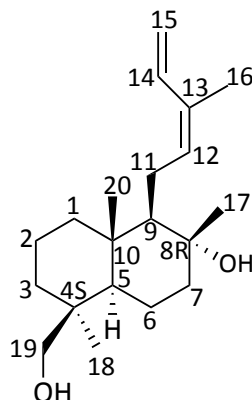


Le résidu **21** (110mg, 92mmol, 1eq) est préparé selon la méthode E. Le produit obtenu est une huile légèrement jaune (7.5mg, 15%). $R_f = 0,1$ (9/1 : CH_2Cl_2 / MeOH) ; $[\alpha]_D^{20} 0.093$ (c 1.071, DMSO). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.94 – 5.76 (m, 1H, H-14), 5.20 – 5.11 (m, 1H, H-15), 4.78 (s, 1H, H-17), 4.51 (s, 1H, H-17), 4.10 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-1'), 4.08 – 3.96 (m, 1H, H-1''), 3.67 (dd, $J = 21.5, 5.2$ Hz, 1H, H-2''), 3.59 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H, H-5' ; H-2'), 3.52 – 3.41 (m, 3H, H-19 ; H-3''), 3.38 (m, 1H, H-3'), 3.36 (s, 1H, H-4'), 2.31 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, H-3), 1.90 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, H-1), 1.88 (s, 1H, H-3), 1.77 (m, 1H, H-6), 1.73 (dd, $J = 21.5, 10.3$ Hz, 1H, H-7), 1.57 (m, 2H, H-12), 1.49 (m, 1H, H-9), 1.42 (s, 2H, H-11), 1.29 (s, 1H, H-6), 1.23 (s, 3H, H-16), 1.20 (s, 1H, H-5), 1.02 (m, 1H, H-7), 0.93 (s, 3H, H-18), 0.87 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-1), 0.59 (s, 3H, H-20). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 147.96 (C-8), 146.22 (C-14), 114.37 (C-15), 106.64 (C-17), 103.72 (C-1''), 98.41 (C-1'), 79.14 (C-13), 72.75 (C-4''), 72.43 (C-4'), 70.74 (C-3''), 70.63 (C-19), 70.50 (C-3'), 67.61 (C-2'), 67.24 (C-2''), 65.05 (C-5'), 64.62 (C-3''), 56.62 (C-9), 55.49 (C-5), 41.19 (C-12), 38.48 (C-7), 37.92 (C-3), 37.62 (C-10), 35.34 (C-1), 27.63 (C-18), 23.88 (C-6), 22.65 (C-16), 18.59 (C-11), 17.42 (C-2), 14.96 (C-20).

13,19-Di-*O*- β -D-arabinopyranoside d'épitorulosol (25)



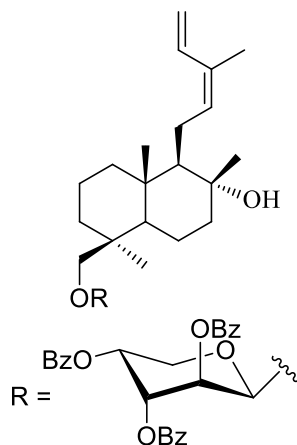
Le résidu **22** (130mg, 0.108mol, 1eq) est préparé selon la méthode E. Le produit obtenu est une huile légèrement jaune (9.2mg, 15%). $R_f = 0,1$ (9/1 : CH_2Cl_2 / MeOH) ; $[\alpha]_D^{20} -0.366$ (c 1.31, DMSO). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.95 (dd, $J = 17.8, 10.9$ Hz, 1H, H-14), 5.15 – 5.02 (m, 2H, H-15), 4.78 (s, 1H, H-17), 4.52 (s, 1H, H-17), 4.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-1'), 4.04 – 4.02 (m, 1H, H-1''), 3.83 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-19), 3.66 (s, 1H, H-5''), 3.63 (s, 1H, H-5'), 3.60 (s, 1H, H-3'), 3.57 (s, 1H, H-3''), 3.35 (s, 1H, H-5''), 3.33 – 3.31 (m, 1H, H-4''), 3.32 (s, 2H, H-2' ; H-2''), 3.28 – 3.26 (m, 1H, H-5'), 3.26 – 3.24 (m, 1H, H-4'), 3.02 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-19), 2.32 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H-7), 1.90 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-7), 1.85 (s, 1H, H-1), 1.75 (s, 2H, H-6), 1.66 (s, 1H, H-12), 1.63 (s, 1H, H-2), 1.51 (s, 1H, H-9), 1.42 (s, 2H, H-11), 1.29 (s, 1H, H-2), 1.22 – 1.20 (m, 3H, H-16), 1.17 (s, 1H, H-5), 1.01 (s, 1H, H-12), 0.95 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H, H-18), 0.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-1), 0.62 – 0.54 (m, 3H, H-20). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 147.98 (C-8), 143.81 (C-14), 113.55 (C-15), 106.56 (C-17), 103.28 (C-1''), 98.13 (C-1'), 79.06 (C-13), 72.77 (C-2'), 72.41 (C-2''), 70.70 (C-4'), 70.45 (C-4''), 70.33 (C-19), 67.64 (C-3''), 67.13 (C-3'), 65.20 (C-5'), 64.45 (C-5''), 56.83 (C-9), 55.41 (C-5), 38.32 (C-12), 37.97 (C-7), 37.62 (C-4), 35.62 (C-1), 27.51 (C-18), 23.87 (C-6), 23.19 (C-16), 18.52 (C-11), 17.10 (C-2), 15.08 (C-20).

19-*cis*-hydroxyabienol (3)

Le 19-*cis*-hydroxyabienol a été extrait des écorces du *Larix laricina* par une extraction au méthanol. À la suite d'une extraction liquide/liquide, le 19-*cis*-hydroxyabienol a été isolé.

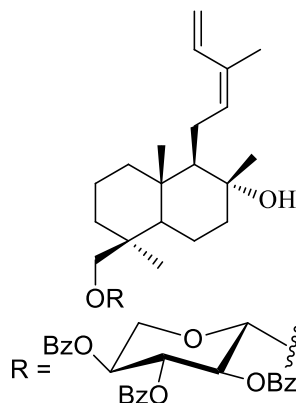
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.88 (ddd, $J = 17.3, 10.8, 0.9$ Hz, 1H, H-14), 5.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-12), 5.23 – 5.08 (m, 2H, H-15), 3.69 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-19), 3.50 – 3.40 (m, 1H, H-19), 2.43 (dt, $J = 15.0, 7.2$ Hz, 1H, H-11), 2.20 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H-11), 1.85 (dt, $J = 11.9, 3.0$ Hz, 1H, H-7), 1.80 (q, $J = 1.4$ Hz, 3H, H-16), 1.76 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-3), 1.73 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-6), 1.69 (s, 1H, H-1), 1.64 – 1.49 (m, 2H, H-2), 1.45 (dt, $J = 7.3, 3.5$ Hz, 1H, H-7), 1.36 – 1.30 (m, 1H, H-9), 1.30 – 1.23 (m, 1H, H-6), 1.17 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, H-17), 1.12 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-5), 1.02 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-1), 0.98 (s, 3H, H-18), 0.94 (dd, $J = 13.5, 4.4$ Hz, 1H, H-3), 0.83 (s, 3H, H-20). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 133.60 (C-12), 133.52 (C-14), 131.00 (C-13), 113.92 (C-15), 74.12 (C-8), 65.42 (C-19), 62.22 (C-9), 56.71 (C-5), 44.30 (C-7), 40.17 (C-1), 38.81 (C-10), 38.59 (C-4), 35.47 (C-3), 27.02 (C-18), 24.36 (C-17), 23.27 (C-11), 20.53 (C-6), 19.93 (C-16), 18.21 (C-2), 15.98 (C-20). $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_2$. $M = 306,25 \text{ g.mol}^{-1}$

2',3',4'-tri-benzoyl-19-O- β -D-arabinopyranoside de *cis*-hydroxiabienol (26)



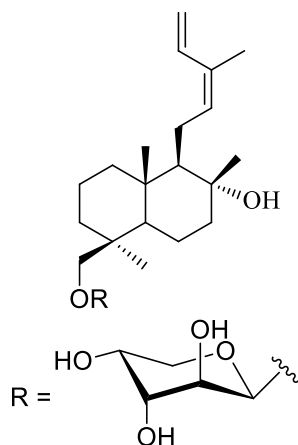
L'accepteur 19-*cis*-hydroxiabienol (50mg, 163mmol, 1eq) et le donneur D-arabinopyranoside-TCA (101mg, 0,179mmol, 1,1eq) sont couplés selon la méthode C. Le résidu est purifié par chromatographie flash (9/1 : Hex / AcOEt) et le produit obtenu est une huile (75,3mg, 62 %). $R_f = 0.40$ (7/3 : Hex/AcOEt) ; $[\alpha]_D^{20} -9.484$ (c 0.814, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 – 7.20 (m, 15H, H-Bz), 6.85 (dd, $J = 17.3, 10.8$ Hz, 1H, H-14), 5.73 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-2'), 5.68 (s, 1H, H-4'), 5.60 (dd, $J = 8.7, 3.5$ Hz, 1H, H-3'), 5.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-12), 5.14 (dd, $J = 35.6, 14.1$ Hz, 2H, H-15), 4.67 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, H-1'), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-7), 3.98 (s, 1H, H-7), 3.92 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-19), 3.31 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-19), 2.37 (dt, $J = 14.9, 6.9$ Hz, 1H, H-11), 2.14 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-11), 1.77 (s, 3H, H-16), 1.69 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H, H-3), 1.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-1), 1.60 (s, 1H, H-6), 1.40 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H, H-2), 1.24 – 1.16 (m, 2H, H-6 ; H-5'), 0.98 (s, 3H, H-17), 0.96 (s, 1H, H-5), 0.92 (s, 1H, H-1), 0.87 (s, 3H, H-18), 0.79 (s, 3H, H-20). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 165.77 (C-O), 165.63 (C-O), 165.15 (C-O), 133.65 (C-Ar), 133.39 (C-12), 133.31 (C-14), 133.16 (C-Ar), 130.88 (C-13), 129.90 - 128.29 (16 x C-Ar), 113.82 (C-15), 101.17 (C-1'), 91.18 (C-2'), 73.98 (C-8), 73.24 (C-19), 70.64 (C-3'), 68.50 (C-4'), 62.19 (C-9), 60.39 (C-7), 56.48 (C-5), 44.18 (C-5'), 40.10 (C-1), 38.77 (C-10), 37.59 (C-4), 36.65 (C-3'), 27.66 (C-18), 24.05 (C-17), 23.19 (C-11), 20.74 (C-6), 19.89 (C-16), 18.27 (C-2), 15.85 (C-20).

2',3',4'-tri-benzoyl-19-O- β -L-xylopyranoside de *cis*-hydroxiabienol (27)



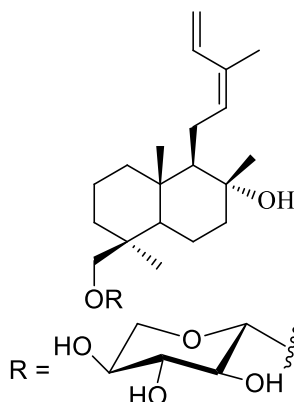
L'accepteur 19-*cis*-hydroxiabienol (50mg, 0,163mmol, 1eq) et le donneur L-xylopyranoside-TCA (108mg, 0,179mmol, 1,1eq) sont couplés selon la méthode C. Le résidu est purifié par chromatographie flash (9/1 : Hex / AcOEt) et le produit obtenu est une huile (107,5mg, 87 %). $R_f = 0.55$ (7/3 : Hex/AcOEt) ; $[\alpha]_D^{20} +1.399$ (c 0.629, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (dddd, $J = 12.4, 10.6, 5.9, 4.1$ Hz, 7H, H-Bz), 7.57 – 7.25 (m, 7H, H-Bz), 6.88 – 6.81 (m, 1H, H-14), 6.21 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-4'), 5.77 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-3'), 5.46 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-12), 5.42 (dt, $J = 7.4, 4.3$ Hz, 1H, H-2'), 5.23 – 5.06 (m, 1H, H-15), 4.75 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-1'), 4.46 – 4.38 (m, 1H, H-19), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-5'), 3.69 (dd, $J = 12.1, 7.5$ Hz, 1H, H-19), 2.37 (dt, $J = 14.9, 7.1$ Hz, 1H, H-11), 2.17 (t, $J = 14.4$ Hz, 1H, H-11), 1.81 – 1.75 (m, 3H, H-16), 1.72 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, H-3), 1.65 (s, 1H, H-1), 1.60 (s, 1H, H-7), 1.53 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H, H-6), 1.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-2), 1.27 (s, 1H, H-9), 1.23 (s, 1H, H-7), 0.98 (s, 3H, H-17), 0.95 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-3 ; H-1), 0.89 (s, 3H, H-18), 0.79 (s, 3H, H-20). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 165.55 (C-O), 165.12 (C-O), 163.77 (C-O), 133.67 (C-12), 133.52 (C-14), 133.40 (C-Ar), 133.21 (C-Ar), 130.87 (C-13), 129.83 -128.37 (16 x C-Ar), 113.84 (C-15), 100.55 (C-1'), 74.11 (C-8), 70.70 (C-3'), 70.46 (C-2'), 69.68 (C-4'), 62.15 (C-9), 61.34 (C-19), 58.76 (C-5'), 56.43 (C-5), 44.17 (C-7), 40.10 (C-1), 38.79 (C-10), 37.53 (C-4), 36.75, (C-3) 27.67 (C-18), 24.00 (C-17), 23.19 (C-11), 20.78 (C-6), 19.89 (C-16), 18.25 (C-2), 15.82 (C-20).

19-O- β -D-arabinopyranoside de *cis*-hydroxiabienol (28)

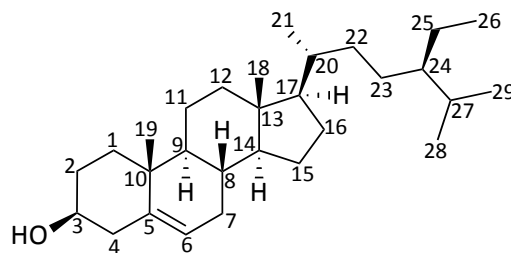


Le résidu **26** (70mg, 0.093mmol, 1eq) est dissous dans un mélange MeOH/CH₂Cl₂ (2mL/1mL). Une solution de NaOMe (c=0.5mol/L) est ajoutée au mélange. La réaction est agitée, à température ambiante, pendant 48 heures puis arrêtée avec de la résine H⁺. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu est purifié par HPLC préparative pour donner une huile légèrement jaune (13.6mg, 33%). R_f = 0,1 (9/1 : CH₂Cl₂ / MeOH) ; [α]_D²⁰ 0.309 (c 1.943, DMSO). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.89 (dd, *J* = 17.3, 10.8 Hz, 1H, H-14), 5.47 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-12), 5.20 – 4.91 (m, 2H, H-15), 4.10 – 3.96 (m, 1H, H-1'), 3.74 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-19), 3.66 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-5'), 3.63 (s, 1H, H-4'), 3.37 – 3.34 (m, 1H, H-5'), 3.34 (s, 1H, H-2'), 3.33 (s, 1H, H-3'), 3.10 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-19), 2.38 – 2.23 (m, 1H, H-11), 2.12 (dt, *J* = 15.6, 7.4 Hz, 1H, H-11), 1.73 (s, 1H, H-3), 1.71 (s, 3H, H-16), 1.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-7), 1.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-6), 1.51 (s, 1H, H-1), 1.46 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H-2), 1.34 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-7), 1.31 (s, 1H, H-6), 1.27 (s, 1H, H-2), 1.19 (s, 1H, H-9), 0.98 (s, 3H, H-17), 0.95 (m, 1H, H-5), 0.93 (s, 3H, H-18), 0.87 (s, 1H, H-1), 0.84 (s, 1H, H-3), 0.78 (s, 3H, H-10). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 135.74 (C-12), 134.04 (C-14), 128.46 (C-13), 112.88 (C-15), 103.31 (C-1'), 72.45 (C-2'), 71.66 (C-8), 70.99 (C-19), 70.47 (C-3'), 67.14 (C-4'), 64.45 (C-5'), 61.93 (C-9), 56.30 (C-5), 44.31 (C-7), 39.91 (C-1), 38.43 (C-10), 37.19 (C-4), 35.84 (C-3), 27.62 (C-18), 23.50 (C-17), 22.75 (C-11), 20.28 (C-6), 19.55 (C-16), 17.68 (C-2), 15.71 (C-20).

19-O- β -L-xylopyranoside de *cis*-hydroxiabienol (29)



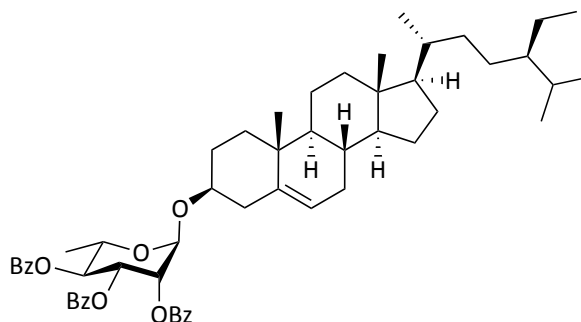
Le résidu **27** (105mg, 140mmol, 1eq) est dissous dans un mélange MeOH/THF/H₂O (1mL/2mL/1mL). Une solution de NaOMe (c=0.5mol/L) est ajoutée au mélange. La réaction est agitée, à température ambiante, pendant 48 heures puis arrêtée avec de la résine H⁺. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu est purifié par HPLC préparative pour donner une huile légèrement jaune (10mg, 16%). R_f = 0,1 (9/1 : CH₂Cl₂ / MeOH) ; $[\alpha]_D^{20}$ 1.867 (c 1.471, DMSO). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.88 (dd, *J* = 17.3, 10.8 Hz, 1H, H-14), 5.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-12), 5.15 – 5.01 (m, 2H, H-15), 4.00 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-1'), 3.75 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-19), 3.67 (dd, *J* = 11.2, 5.2 Hz, 1H, H-5'), 3.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-4'), 3.13 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-19), 3.10 – 3.03 (m, 1H, H-2'), 3.00 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-5'), 2.96 – 2.89 (m, 1H, H-3'), 2.31 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H-11), 2.11 (dt, *J* = 15.7, 7.4 Hz, 1H, H-11), 1.71 (s, 3H, H-16), 1.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-3), 1.60 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H-7), 1.47 (t, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-1), 1.32 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-7), 1.26 (d, *J* = 17.4 Hz, 2H, H-2), 1.18 (dd, *J* = 6.3, 2.9 Hz, 1H, H-6), 0.97 (s, 3H, H-17), 0.92 (s, 3H, H-18), 0.88 – 0.79 (m, 1H, H-1), 0.77 (s, 3H, H-20). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 135.75 (C-12), 134.04 (C-14), 128.45 (C-13), 112.87 (C-15), 104.03 (C-1'), 76.59 (C-2'), 73.25 (C-3'), 71.66 (C-8), 71.34 (C-19), 69.48 (C-4'), 65.50 (C-5'), 61.92 (C-9), 56.31 (C-5), 44.31 (C-7), 39.62 (C-1), 38.42 (C-10), 37.25 (C-4), 35.75 (C-3), 27.57 (C-18), 23.50 (C-17), 22.74 (C-11), 20.22 (C-6), 19.54 (C-16), 17.64 (C-2), 15.71 (C-20).

β -sitostérol (4)

Le β -sitostérol est un composé commercial.

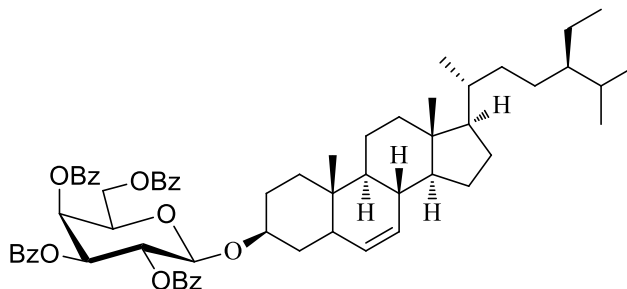
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.35 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-6), 3.67 – 3.46 (m, 1H, H-3), 2.34 – 2.27 (m, 1H, H-4), 2.22 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-4), 2.05 (s, 2H, H-11), 2.04 – 1.97 (m, 3H, H-8 ; H-12), 1.90 – 1.75 (m, 3H, H-16 ; H-1), 1.66 (dt, $J = 13.4, 6.8$ Hz, 1H, H-27), 1.62 – 1.55 (m, 2H, H-15), 1.44 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H, H-7), 1.32 (dd, $J = 12.7, 5.4$ Hz, 1H, H-20), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-25), 1.22 – 1.03 (m, 2H, H-1 ; H-17), 1.01 (s, 1H, H-14), 0.99 – 0.94 (m, 1H, H-24), 0.93 (m, 1H, H-9), 0.92 (dd, $J = 6.7, 4.2$ Hz, 6H, H-18 ; H-19), 0.82 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H, H-28), 0.81 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H, H-21), 0.68 (s, 3H, H-26). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 140.78 (C-5), 121.72 (C-6), 71.80 (C-3), 56.77 (C-14), 56.05 (C-17), 50.13 (C-9), 45.83 (C-24), 42.32 (C-4), 42.31 (C-13), 39.78 (C-12), 37.26 (C-1), 36.51 (C-10), 36.15 (C-20), 33.94 (C-22), 31.91 (C-7), 31.66 (C-2), 29.14 (C-27), 28.26 (C-16), 26.05 (C-23), 24.31 (C-15), 23.06 (C-25), 21.07 (C-11), 19.83 (C-28), 19.41 (C-29), 19.03 (C-21), 18.78 (C-19), 11.99 (C-26), 11.87 (C-18).
 M= 414,39 g.mol $^{-1}$ Formule : $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}$

2',3',4'-tribenzoyl-3-O- α -L-rhamnopyranoside de β -sitostérol (30)



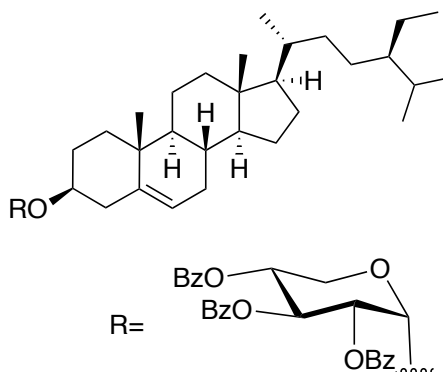
L'accepteur β -sitostérol (300mg, 720mmol, 1eq) et le donneur L-rhamnose-TCA (840mg, 1140mmol, 1,1eq) sont couplés selon la méthode C. Le résidu est purifié par chromatographie flash (9/1 : Hex / AcOEt) et le résultat est une huile (441mg, 70.8 %). R_f = 0.80 (8/2 : Hex/AcOEt) ; $[\alpha]_D^{20} +25.580$ (c 1.33, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 – 7.11 (m, 15H, H-Bz), 5.89 (dd, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H, H-2'), 5.70 (d, J = 9.9 Hz, 1H, H-4'), 5.67 – 5.59 (m, 1H, H-5'), 5.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H-6), 5.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-1'), 4.29 (dq, J = 9.8, 6.3 Hz, 1H, H-3'), 3.61 (tq, J = 10.7, 5.6, 4.7 Hz, 1H, H-3), 2.52 – 2.27 (m, 2H, H-4), 2.03 (s, 1H, H-12), 1.97 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H-1), 1.88 – 1.82 (m, 1H, H-16), 1.79 – 1.71 (m, 1H, H-2), 1.67 (td, J = 7.0, 5.0 Hz, 1H, H-2), 1.58 (s, 1H, H-15), 1.54 – 1.49 (m, 2H, H-11), 1.36 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H-6'), 1.29 (s, 1H, H-16), 1.27 – 1.22 (m, 2H, H-25), 1.16 (dd, J = 10.3, 4.9 Hz, 2H, H-23), 1.12 (dd, J = 7.0, 2.3 Hz, 1H, H-15), 1.07 (s, 3H, H-29), 1.04 – 0.98 (m, 1H, H-14), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 5H, H-19 ; H-9 ; H-24), 0.87 (d, J = 3.5 Hz, 3H, H-26), 0.85 (s, 3H, H-28), 0.81 (s, 3H, H-21), 0.70 (s, 3H, H-18). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.73 (C-O), 165.57 (C-O), 165.44 (C-O), 140.06 (C-5), 133.31 - 128.15 (18 x C-Ar), 122.10 (C-6), 95.79 (C-1'), 77.94 (C-3), 72.01 (C-4'), 71.44 (C-5'), 70.03 (C-2'), 66.61 (C-3'), 56.68 (C-14), 55.98 (C-17), 50.08 (C-9), 45.73 (C-24), 42.25 (C-13), 39.71 (C-12), 38.41 (C-4), 37.23 (C-1), 36.66 (C-10), 36.07 (C-20), 33.86 (C-22), 31.88 (C-7), 31.80 (C-8), 29.44 (C-2), 29.07 (C-27), 28.20 (C-16), 25.97 (C-23), 24.23 (C-15), 22.99 (C-25), 21.02 (C-11), 19.77 (C-28), 19.33 (C-29), 18.99 (C-21), 18.74 (C-19), 17.61 (C-6'), 11.93 (C-26), 11.80 (C-18).

2',3',4', 5'-tetrabenzoyl-3-O-β-D-galactopyranoside de β-sitostérol (31)



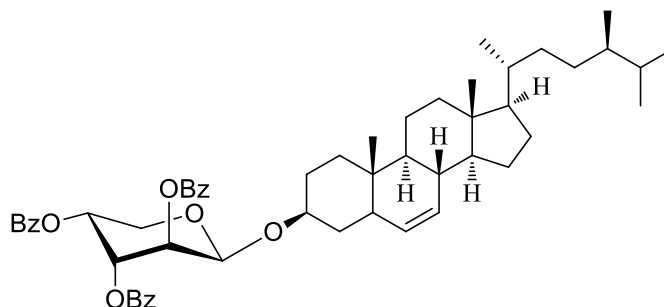
L'accepteur β-sitostérol (200mg, 483mmol, 1eq) et le donneur D-galactose-TCA (330mg, 530mmol, 1,1eq) sont couplés selon la méthode C. Le résidu est purifié par chromatographie flash (9/1 : Hex / AcOEt) et le résultat est une huile (300mg, 38 %). $R_f = 0.45$ (8/2 : Hex/AcOEt) ; $[\alpha]_D^{20} -84.341$ (c 1.27, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 – 7.18 (m, 20H, H-BZ), 5.99 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-4'), 5.79 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-3'), 5.61 (dd, $J = 10.4, 3.4$ Hz, 1H, H-2'), 5.33 – 5.15 (m, 1H, H-6), 4.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-1'), 4.68 (dd, $J = 11.2, 6.9$ Hz, 1H, H-6'), 4.43 (dd, $J = 11.3, 6.4$ Hz, 1H, H-6'), 4.33 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-5'), 3.58 (tq, $J = 10.7, 6.9, 4.9$ Hz, 1H, H-3), 2.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-4), 2.01 – 1.93 (m, 3H, H-12 ; H-2), 1.90 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-8), 1.84 (dt, $J = 9.6, 5.1$ Hz, 1H, H-16), 1.72 – 1.61 (m, 1H, H-27), 1.61 – 1.48 (m, 1H, H-15), 1.44 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, H-7), 1.41 – 1.29 (m, 3H, H-20 ; H-22), 1.29 – 1.20 (m, 2H, H-25), 1.20 – 1.10 (m, 1H, H-17), 1.09 – 0.96 (m, 1H, H-12), 0.94 (s, 1H, H-24), 0.92 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H, H-29), 0.86 (s, 3H, H-26), 0.85 (s, 3H, H-28), 0.83 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H, H-21), 0.81 (s, 3H, H-19), 0.74 – 0.60 (m, 3H, H-18). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.01 (C-O), 165.65 (C-O), 165.59 (C-O), 165.26 (C-O), 140.29 (C-5), 133.53 - 128.25 (24 x C-Ar), 121.99 (C-6), 100.70 (C-1'), 80.84 (C-3), 71.91 (C-2'), 71.25 (C-5'), 69.97 (C-3'), 68.16 (C-4'), 62.08 (C-6'), 56.72 (C-14), 56.03 (C-17), 50.09 (C-9), 45.81 (C-24), 42.30 (C-13), 39.74 (C-12), 38.88 (C-4), 37.11 (C-1), 36.63 (C-10), 36.12 (C-20), 33.92 (C-22), 31.89 (C-7), 31.81 (C-8), 29.63 (C-2), 29.13 (C-27), 28.23 (C-16), 26.03 (C-23), 24.27 (C-15), 23.06 (C-25), 21.01 (C-11), 19.82 (C-28), 19.28 (C-29), 19.03 (C-21), 18.78 (C-19), 11.99 (C-26), 11.83 (C-18).

2',3',4'-tribenzoyl-3-O- α -D-xylopyranoside de β -sitostérol (32)



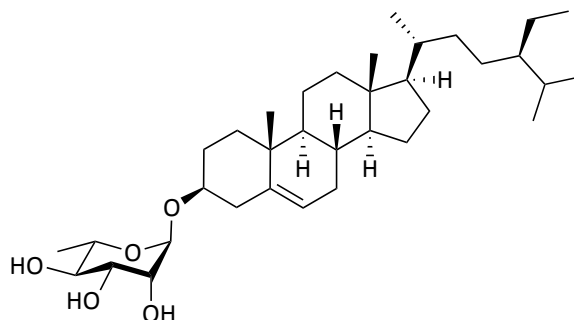
L'accepteur β -sitostérol (200mg, 483mmol, 1eq) et le donneur D-xylose-TCA (330mg, 530mmol, 1,1eq) sont couplés selon la méthode C. Le résidu est purifié par chromatographie flash (9/1 : Hex / AcOEt) et le résultat est une huile (268mg, 58 %). R_f = 0.67 (7/3 : Hex/AcOEt) ; $[\alpha]_D^{20}$ -44.256 (c 1.04, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 – 7.27 (m, 15H, H-Bz), 5.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H-2'), 5.76 (d, J = 3.4 Hz, 2H, H-4'), 5.61 (q, J = 5.7, 4.4 Hz, 1H, H-3'), 5.51 (d, J = 5.3 Hz, 1H, H-6), 5.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-1'), 4.48 (dd, J = 13.0, 2.2 Hz, 1H, H-5'), 4.20 (dd, J = 13.0, 2.8 Hz, 1H, H-5'), 3.75 (td, J = 11.3, 5.7 Hz, 1H, H-3), 2.61 – 2.50 (m, 1H, H-4), 2.44 (t, J = 12.7 Hz, 1H, H-4), 2.19 (d, J = 4.3 Hz, 1H, H-12), 2.15 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H-8), 2.11 (s, 2H, H-2), 2.07 (s, 1H, H-1), 2.05 – 2.00 (m, 1H, H-16), 1.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-27), 1.75 – 1.67 (m, 1H, H-16), 1.64 – 1.59 (m, 2H, H-25), 1.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H, H-20), 1.47 (s, 1H, H-26), 1.31 (dd, J = 10.1, 5.7 Hz, 2H, H-23), 1.28 – 1.24 (m, 1H, H-15), 1.23 (d, J = 6.5 Hz, 1H, H-22), 1.19 (s, 3H, H-29), 1.11 – 1.07 (m, 3H, H-19), 1.01 (d, J = 1.5 Hz, 3H, H-26), 1.00 (s, 3H, H-28), 0.98 (d, J = 2.1 Hz, 3H, H-21), 0.84 (s, 3H, H-18). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.24 (C-O), 166.06 (C-O), 165.25 (C-O), 140.19 (C-5), 133.14 – 128.30 (18 x C-Ar), 122.20 (C-6), 96.54 (C-1'), 77.79 (C-3), 69.42 (C-3'), 67.91 (C-4'), 66.34 (C-2'), 61.28 (C-5'), 56.77 (C-14), 56.07 (C-17), 50.19 (C-9), 45.85 (C-24), 42.35 (C-13), 39.78 (C-12), 38.43 (C-4), 37.30 (C-1), 36.77 (C-10), 36.16 (C-20), 33.96 (C-22), 31.88 (C-8), 29.45 (C-2), 29.16 (C-27), 28.27 (C-16), 26.08 (C-23), 24.31 (C-15), 23.08 (C-25), 21.09 (C-11), 19.83 (C-28), 19.38 (C-29), 19.04 (C-21), 18.80 (C-19), 11.99 (C-26), 11.87 (C-18).

2',3',4'-tribenzoyl-3-O- β -D-arabinopyranoside de β -sitostérol (33)



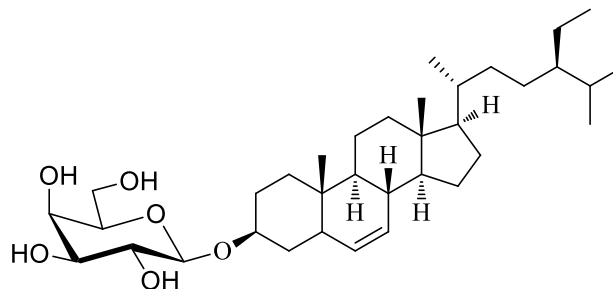
L'accepteur β -sitosterol (200mg, 483mmol, 1eq) et le donneur D-arabinose-TCA (300mg, 496mmol, 1,1eq) sont couplés selon la méthode C. Le résidu est purifié par chromatographie flash (9/1 : Hex / AcOEt) et le résultat est une huile (76mg, 18 %). Rf = 0.57 (8/2 : Hex/AcOEt) ; $[\alpha]_D^{20}$ -2.886 (c 2.08, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (ddd, J = 8.3, 3.1, 1.4 Hz, 5H, H-Bz), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 5H, H-Bz), 7.46 (td, J = 7.8, 2.4 Hz, 5H, H-Bz), 5.54 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H, H-4'), 5.51 – 5.45 (m, 1H, H-2'), 5.43 (d, J = 4.2 Hz, 1H, H-1'), 5.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H-6), 4.79 – 4.63 (m, 2H, H-5'), 4.61 (td, J = 5.2, 3.6 Hz, 1H, H-3'), 3.73 – 3.53 (m, 1H, H-3), 2.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-12), 2.03 – 1.92 (m, 3H, H-4 ; H-7), 1.86 (ddd, J = 15.1, 11.4, 3.9 Hz, 2H, H-1 ; H-2), 1.66 (qd, J = 6.9, 4.7 Hz, 1H, H-27), 1.55 (d, J = 8.1 Hz, 3H, H-16 ; H-19), 1.50 (d, J = 2.5 Hz, 2H, H-11), 1.47 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-8), 1.38 – 1.29 (m, 3H, H-20 ; H-22), 1.29 – 1.20 (m, 2H, H-25), 1.20 – 1.10 (m, 2H, H-9 ; H-17), 1.03 (s, 5H, H-14 ; H-1 ; H-29), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 4H, H-24 ; H-19), 0.86 (s, 3H, H-26), 0.84 (s, 3H, H-28), 0.80 (s, 3H, H-21), 0.68 (s, 3H, H-18). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.79 (C-O), 165.52 (C-O), 162.60 (C-O), 140.64 (C-5), 133.49 - 128.45 (18 x C-Ar), 121.92 (C-6), 103.98 (C-1'), 82.59 (C-2'), 80.10 (C-3'), 77.75 (C-4'), 76.97 (C-3), 68.29 (C-5'), 56.73 (C-14), 56.03 (C-17), 50.09 (C-9), 45.81 (C-24), 42.31 (C-13), 40.07 (C-12), 39.74 (C-4), 37.05 (C-1), 36.72 (C-10), 36.14 (C-20), 33.92 (C-22), 31.94 (C-7), 31.87 (C-8), 29.13 (C-27), 28.25 (C-2), 27.83 (C-16), 26.04 (C-23), 24.30 (C-15), 23.05 (C-25), 21.05 (C-11), 19.83 (C-28), 19.39 (C-29), 19.03 (C-21), 18.78 (C-19), 11.98 (C-26), 11.86 (C-18).

3-O- α -L-rhamnopyranoside de β -sitostérol (34)



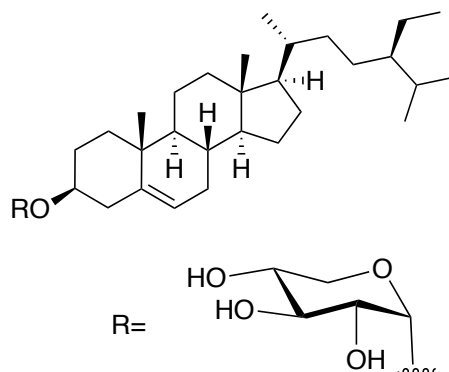
Le résidu **30** est dissous dans un mélange MeOH/CH₂Cl₂ : 2/1 contenant une solution de sodium à 0.25 N, selon la méthode D. Le résidu est purifié par chromatographie flash (CH₂Cl₂ 100% to CH₂Cl₂ / MeOH : 9/1) et le produit obtenu est une huile (122mg, 95%). R_f = 0,54 (7mL/1mL : CH₂Cl₂ / MeOH) ; $[\alpha]_D^{20}$ -6.263 (c 1.78, CH₂Cl₂/ MeOH (50/50)). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ / CD₃OD) δ 5.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H-6), 4.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H-1'), 3.83 (dd, J = 3.5, 1.6 Hz, 1H, H-2'), 3.73 (s, 1H, H-5'), 3.70 (t, J = 3.3 Hz, 1H, H-3'), 3.55 – 3.43 (m, 1H, H-3), 3.41 – 3.33 (m, 1H, H-4'), 2.39 – 2.30 (m, 1H, H-4), 2.17 (t, 1H, H-4), 1.99 (t, J = 16.2 Hz, 1H, H-12), 1.90 – 1.76 (m, 3H, H-1 ; H-2), 1.74 – 1.60 (m, 1H, H-27), 1.59 – 1.51 (m, 1H, H-2), 1.49 (s, 3H, H-7 ; H-11), 1.42 – 1.30 (m, 2H, H-20 ; H-22), 1.29 – 1.27 (m, 3H, H-6'), 1.22 (s, 2H, H-25), 1.21 – 1.13 (m, 2H, H-23), 1.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H, H-17), 1.09 – 1.02 (m, 2H, H-15 ; H-14), 1.00 (s, 3H, H-29), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-19), 0.86 (d, J = 1.8 Hz, 3H, H-26), 0.83 (d, J = 2.1 Hz, 3H, H-28), 0.80 (d, J = 3.5 Hz, 3H, H-21), 0.68 (s, 3H, H-18). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ / CD₃OD) δ 140.48 (C-5), 122.10 (C-6), 98.04 (C-1'), 76.73 (C-3), 73.15 (C-4'), 71.55 (C-5'), 71.36 (C-2'), 68.20 (C-3'), 56.85 (C-14), 56.15 (C-17), 50.27 (C-9), 45.95 (C-24), 42.42, (C-13), 39.87 (C-12), 38.52 (C-4), 37.41 (C-1), 36.84 (C-10), 36.25 (C-20), 34.04 (C-22), 32.03 (C-7), 31.99 (C-8), 29.51 (C-2), 29.24 (C-27), 28.35 (C-16), 26.14 (C-23), 24.39 (C-15), 23.15 (C-25), 21.15 (C-11), 19.87 (C-28), 19.41 (C-29), 19.07 (C-21), 18.85 (C-19), 17.45 (C-6'), 12.02 (C-20), 11.92 (C-18).

3-O- β -D-galactopyranoside de β -sitostérol (35)



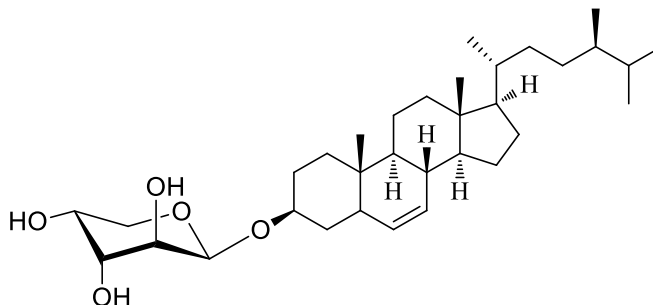
Le résidu **31** est dissous dans un mélange MeOH/CH₂Cl₂ : 2/1 contenant une solution de sodium à 0.25 N, selon la méthode D. Le résidu est purifié par chromatographie flash (CH₂Cl₂ 100% to CH₂Cl₂ / MeOH : 9/1) et le produit obtenu est une huile (101mg, 86%). R_f = 0,80 (7mL/1mL : CH₂Cl₂ / MeOH) ; $[\alpha]_D^{20}$ -3.532 (c 1.84, CH₂Cl₂/ MeOH (50/50)). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ / CD₃OD) δ 5.37 (s, 1H, H-6), 4.35 (s, 1H, H-1'), 3.89 (s, 1H, H-4'), 3.77 (d, J = 6.0 Hz, 2H, H-6'), 3.61 (s, 1H, H-3), 3.51 (d, J = 5.8 Hz, 3H, H-2' ; H-3' ; H-5'), 2.07 – 1.93 (m, 2H, H-12), 1.87 (d, J = 13.2 Hz, 1H, H-1), 1.60 (s, 2H, H-11), 1.54 – 1.43 (m, 2H, H-22), 1.34 (s, 2H, H-20), 1.27 (s, 2H, H-7), 1.18 (s, 2H, H-23), 1.12 (s, 1H, H-25), 1.09 (s, 2H, H-25 ; H-1), 1.02 (s, 3H, H-21), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 4H, H-19 ; H-24), 0.87 (s, 3H, H-26), 0.86 (s, 3H, H-29), 0.84 (s, 3H, H-28), 0.70 (s, 3H, H-18). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃/ CD₃OD) δ 140.94 (C-5), 122.36 (C-6), 102.08 (C-1'), 79.24 (C-3), 75.27 (C-2'), 74.09 (C-5'), 71.82 (C-3'), 69.27 (C-4'), 61.62 (C-6'), 57.25 (C-14), 56.52 (C-17), 50.71 (C-9), 46.35 (C-24), 42.76 (C-13), 40.24 (C-12), 39.06 (C-4), 37.76 (C-10), 37.16 (C-1), 36.60 (C-20), 32.37 (C-22), 30.91 (C-8), 29.99 (C-7), 29.57 (C-2), 28.66 (C-27), 28.60 (C-16), 26.45 (C-23), 24.68 (C-15), 23.46 (C-25), 21.49 (C-11), 19.99 (C-28), 19.59 (C-29), 19.20 (C-21), 19.03 (C-19), 12.15 (C-26), 12.11 (C-18).

3-O- α -D-xylopyranoside de β -sitostérol (36)



Le résidu **32** est dissous dans un mélange MeOH/CH₂Cl₂ : 2/1 contenant une solution de sodium à 0.25 N, selon la méthode D. Le résidu est purifié par chromatographie flash (CH₂Cl₂ 100% to CH₂Cl₂ / MeOH : 9/1) et le produit obtenu est une huile (315mg, 41%). R_f = 0,39 (7mL/1mL : CH₂Cl₂ / MeOH) ; $[\alpha]_D^{20}$ -2.878 (c 1.56, CH₂Cl₂/ MeOH (50/50)). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ / CD₃OD) δ 5.41 – 5.32 (m, 1H, H-6), 4.95 (d, J = 2.9 Hz, 1H, H-1'), 4.19 (t, J = 5.5 Hz, 1H, 2'), 4.05 – 3.94 (m, 1H, H-3), 3.93 (s, 1H, H-4'), 3.70 – 3.91 (m, 2H, H-5' ; H-3'), 2.41 – 2.31 (m, 1H, H-4), 2.26 – 2.11 (m, 1H, H-4), 2.00 (ddt, J = 16.6, 12.6, 3.3 Hz, 2H, H-12), 1.86 (ddd, J = 12.8, 6.1, 3.3 Hz, 2H, H-2), 1.67 (qd, J = 6.8, 4.7 Hz, 1H, H-27), 1.62 – 1.53 (m, 4H H-15 ; H-2), 1.53 – 1.42 (m, 1H, H-8), 1.34 (m, 2H, H-22), 1.27 (m, 2H, H-25), 1.16 (m, 2H, H-23), 1.09 (d, J = 4.8 Hz, 2H, H-15), 1.02 (s, 3H, H-29), 0.93 (d, 3H, H-19), 0.85 (d, J = 1.0 Hz, 3H, H-26), 0.83 (d, J = 2.0 Hz, 3H, H-28), 0.81 (s, 3H, H-21), 0.69 (s, 3H, H-18). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ / CD₃OD) δ 140.55 (C-5), 122.32 (C-6), 99.11 (C-1'), 84.10 (C-3), 77.49 (C-3'), 75.75 (C-4'), 71.37 (C-2'), 66.32 (C-3'), 63.99 (C-5'), 57.01 (C-14), 56.32 (C-17), 46.13 (C-24), 42.58 (C-13), 40.03 (C-12), 38.71 (C-4), 37.56 (C-1), 36.41 (C-20), 34.19 (C-22), 32.17 (C-7), 32.16 (C-8), 29.74 (C-2), 29.39 (C-27), 28.49 (C-16), 26.29 (C-23), 24.53 (C-15), 23.30 (C-25), 21.31 (C-11), 19.93 (C-28), 19.47 (C-29), 19.14 (C-21), 18.94 (C-19), 12.09 (C-26), 12.02 (C-18). HR-ESI-MS m/z 569.4171 M+Na⁺ calcd pour C₃₄ H₅₈ O₅ trouvé 546.4267

3-O- β -D-arabinopyranoside de β -sitostérol (37)



Le résidu **33** est dissous dans un mélange MeOH/CH₂Cl₂ : 2/1 contenant une solution de sodium à 0.25 N, selon la méthode D. Le résidu est purifié par chromatographie flash (CH₂Cl₂ 100% to CH₂Cl₂ / MeOH : 9/1) et le produit obtenu est une huile (40mg, 50%). R_f = 0,65 (7mL/1mL : CH₂Cl₂ / MeOH) ; $[\alpha]_D^{20} + 4.045$ (c 2.02, CH₂Cl₂/ MeOH (50/50)). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.40 – 5.32 (m, 1H, H-6), 5.09 (s, 1H, H-1'), 4.06 (t, J = 4.0 Hz, 1H, H-3'), 3.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H-3), 3.92 (dd, J = 4.9, 2.8 Hz, 1H, H-2'), 3.83 – 3.66 (m, 2H, H-5'), 3.53 (tq, J = 10.5, 4.7 Hz, 1H, H-4'), 2.33 (qd, J = 13.4, 3.9 Hz, 2H, H-12), 2.01 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H-4), 1.95 (s, 1H, H-8), 1.93 – 1.88 (m, 2H, H-16), 1.86 (t, J = 3.7 Hz, 2H, H-2 ; H-1), 1.67 (dt, J = 6.8, 3.4 Hz, 1H, H-27), 1.49 (dt, J = 16.1, 4.5 Hz, 2H, H-11), 1.35 (tt, J = 8.2, 4.3 Hz, 2H, H-7 ; H-20), 1.27 (h, J = 6.7, 6.2 Hz, 2H, H-25 ; H-2), 1.17 (td, J = 14.0, 11.9, 7.2 Hz, 3H, H-15 ; H23), 1.12 – 1.04 (m, 2H, H-1 ; H-15), 1.02 (s, 3H, H-29), 0.95 (s, 1H, H-24), 0.93 (s, 3H, H-19), 0.86 (s, 3H, H-28), 0.84 (d, J = 2.0 Hz, 3H, H-21), 0.82 (s, 3H, H-26), 0.68 (d, J = 13.0 Hz, 3H, H-18). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.97 (C-5), 122.21(C-6), 106.57 (C-1'), 85.37 (C-3'), 81.52 (C-3), 77.82 (C-2'), 77.38 (C-4'), 61.97 (C-5'), 57.17 (C-14), 56.46 (C-17), 50.59 (C-9), 46.26 (C-24), 42.70 (C-13), 40.52 (C-12), 40.18 (C-4), 37.50 (C-1), 37.05 (C-22), 36.54 (C-20), 35.94 (C-10), 34.31 (C-7), 32.29 (C-8), 29.50 (C-27), 28.62 (C-2), 28.18 (C-16), 26.39 (C-23), 24.63 (C-15), 23.40 (C-25), 21.43 (C-11), 19.98 (C-28), 19.56 (C-29), 19.19 (C-21), 19.01 (C-19), 12.13 (C-26), 12.09 (C-18).

RÉFÉRENCES

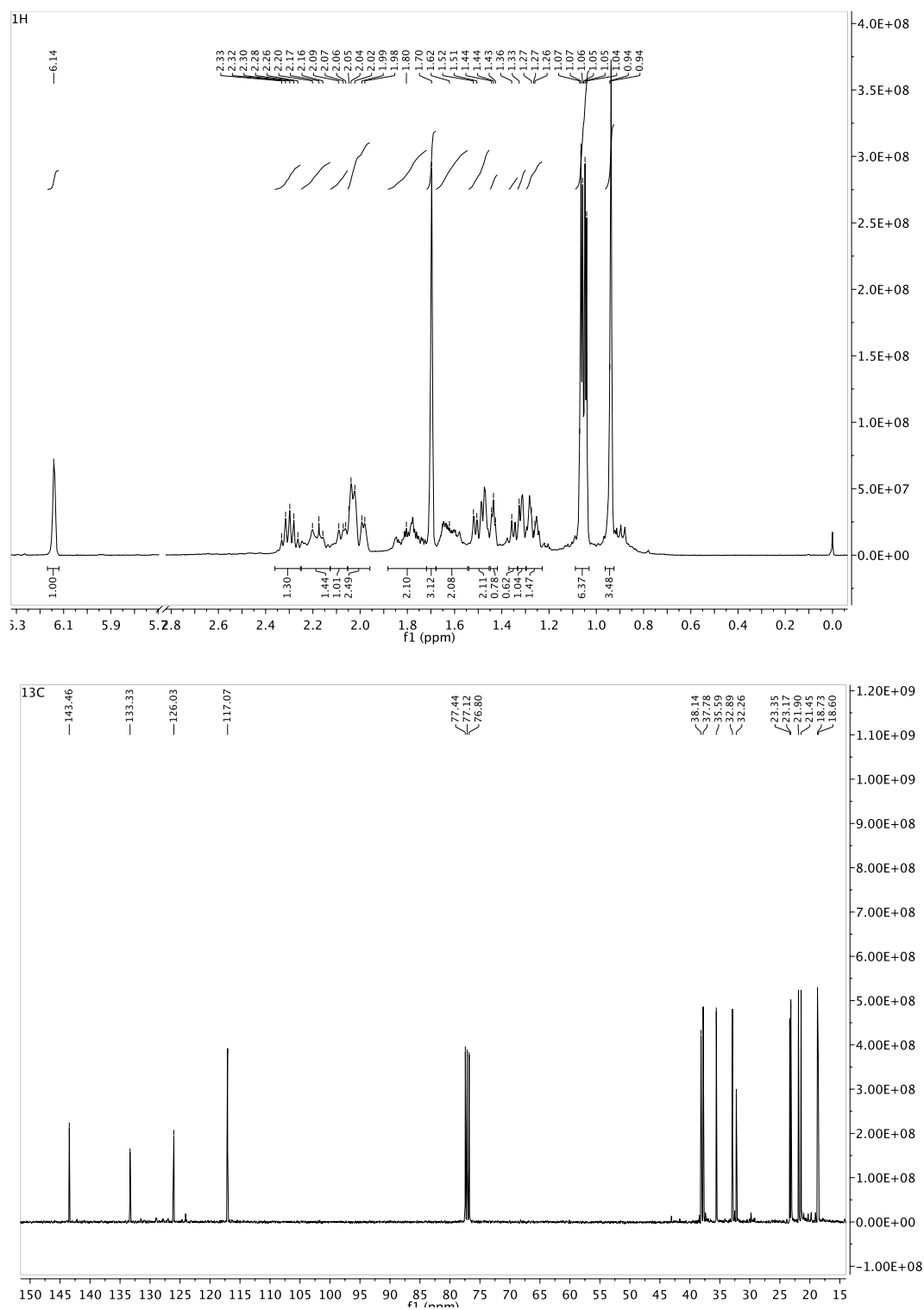
- Angenot, L. (2008). À la découverte de médicaments d'origine naturelle. *Le Pharmacien*, 18, 9.
- Arewang, C. J., Lahmann, M., Oscarson, S., & Tiden, A.-K. (2007). Synthesis of urine drug metabolites : glucuronic acid glycosides of phenol intermediates. *Carbohydr. Res.*, 342, 970-974.
- Baskar, A. A., Numair, K. S. A., Paulraj, M. G., Alsaif, M. A., Muamar, M. A., & Ignacimuthu, S. (2012). B-sitosterol prevents lipid peroxidation and improves antioxidant status and histoarchitecture in rats with 1,2-Dimethylhydrazine-induced colon cancer. *J. Med. Food*, 15(4), 335-343.
- Bohlmann, F., Scheidges, C., King, R. M., & Robinson, H. (1984). Five labdane derivatives from *Koanophyllon conglobatum*. *Phytochemistry*, 23(5), 1190-1192.
- Chen, L., & Kong, F. (2002). An efficient and practical synthesis of B-(1->3)-linked xylooligosaccharides. *Carbohydr. Chem.*, 337, 2335-2341.
- Chernenko, G. F., Gamilov, Y. V., & Shmidt, É. N. (1994). Diols from the oleoresin of *Picea ajanensis*. *Chem. of Nat. Comp.*, 30(3), 328-331.
- Cichewicz, R. H., & Kouzi, S. A. (2004). Chemistry, biological activity, and chemotherapeutic potential of Betulinic acid for the prevention and treatment of cancer and HIV infection. *Medicinal Research Reviews*, 24(1), 90-114.
- Cook, R. P. (1958). *Cholesterol, Chemistry, Biochemistry and Pathology*. New York.
- Demchenko, A. V. (2003). 1,2-*cis*-O-glycosylation : methods, strategies, principles. *Curr. Org. Chem.*, 7, 35-79.
- Deng, S., Yu, B., Lou, Y., & Hui, Y. (1999). First total synthesis of an exceptionally potent antitumor saponin, OSW-1. *J. Org. Chem.*, 64(1), 202-208.
- Dufour, D., Pichette, A., Mshvildadze, V., Bradette-Hébert, M., Lavoie, S., Longtin, A., . . . Legault, J. (2007). Antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of methanolic extracts from *Ledum groenlandicum* Retzius. *J. Ethnopharmacol.*, 111(1), 22-28.
- Eizhamer, D., & Xu, Z. (2004). Betulinic acid : a promising anticancer candidate. *IDrugs*, 7(4), 359-373.
- Fukuzawa, A., Aye, M., Takaya, Y., Masamune, T., & Murai, A. (1990). A sesquiterpene alcohol from the red alga *Laurencia nipponica*. *Phytochemistry*, 29(7), 2337-2339.

- Garcia, P. A., Oliveira, A. B. d., & Batista, R. (2007). Occurrence, biological activities and synthesis of Kaurane diterpenes and their glycosides. *Molecules*, 12, 455-483.
- Gauthier, C. (2006). *Glycosidation de triterpènes pentacycliques de type lupane et évaluation in vitro de leur potentiel anticancéreux*. (Maitrise), Univ. du Québec A Chicoutimi.
- Gauthier, C., Legault, J., Lavoie, S., Rondeau, S., Tremblay, S., & Pichette, A. (2008). Synthesis of two natural betulinic acid saponins containing α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- α -L-arabinopyranose and their analogues. *Tetrahedron*, 64, 7386-7399.
- Georges, P., Legault, J., Lavoie, S., Grenon, C., & Pichette, A. (2012). Diterpenoids from the Buds of *Pinus banksiana* Lamb. *Molecules*, 17, 9716-9727.
- Guifeng, L., Ligang, D., Hong, Z., Pingjuan, Z., Hui, W., Qian, L., & Bin, M. (2014). Chemical constituents Study of Weixian Turnip (*Raphanus Sativus* L.). *Adv. Mat. Res.*, 941(944), 1036-1039.
- Hamed, A., Khoshnoud, M. J., Tanideh, N., Abbasi, F., Fereidoonhezad, M., & Mehrabani, D. (2015). Reproductive toxicity of *Cassia absus* seeds. In female rats: possible progesteronic properties of chaksine and b-sitosterol. *J. Pharm. Chem.*, 49(4), 268-274.
- IARC, I. a. f. r. o. c. (2013). Dernières statistiques mondiales sur le cancer [Press release]
- Kesselmans, R. P. W., Wijnberg, J. B. P. A., Groot, A. d., & Beek, T. A. v. (1992). Chromatographic and spectroscopic data of all stereoisomers of eudesm-11-en-4-ol. *J. Essent. Oil Res.*, 4, 201-217.
- Khosrokhavar, R., Rahimifard, N., Shoeibi, S., Hamedani, M. P., & Hosseini, M.-J. (2009). Effects of zearalenone and α -Zearalenol in comparison with Raloxifene on T47D cells. *J. Toxicol. Mech. Meth.*, 19(3), 246-250.
- Kim, D. S. H. L., Pezzuto, J. M., & Pisha, E. (1998). Synthesis of betulinic acid derivatives with activity against human melanoma. *Bioorg. and Med. Chem.*, 8(13), 1707-1712.
- Lavoie, S., Gauthier, C., Mshvildadze, V., Legault, J., Roger, B., & Pichette, A. (2015). DFT calculations and ROESY NMR data for the diastereochemical characterization of cytotoxic tetraterpenoids from the oleoresin of *Abies balsamea*. *J. Nat. Prod.*, 78(12), 2896-2907.
- Maheshwari, M. L., Jain, T. C., Bates, R. B., & Bhattacharyya, S. C. (1963). Structure and configuration of α -agarofuran, β -agarofuran and dihydroagarofuran. *Tetrahedron*, 19, 1079-1090.
- Medini, H., Elaissi, A., Chraief, I., Bannour, F., Farhat, F., Salah, M. B., . . . Chemli, R. (2007). Composition and variability of the essential oils of the leaves from *Juniperus phoenicea* L. from Tunisia. *Revue des régions arides*, 1, 185-189.
- Mikkelsen, G., Christensen, T. V., Bols, M., & Lundt, I. (1995). Aglycon mimicking : glycoside bond cleavage transition state mimics based on hydroxypyrrolidine inhibitors. *Tetrahedron Lett.*, 36(36), 6542-6544.
- Mskhiladze, L., Legault, J., Lavoie, S., Mshvildadze, V., Kuchukhidze, J., Elias, R., & Pichette, A. (2008). Cytotoxic Steroidal Saponins from the flowers of *Allium leucanthum*. *Molecules*, 13, 2925-2934.

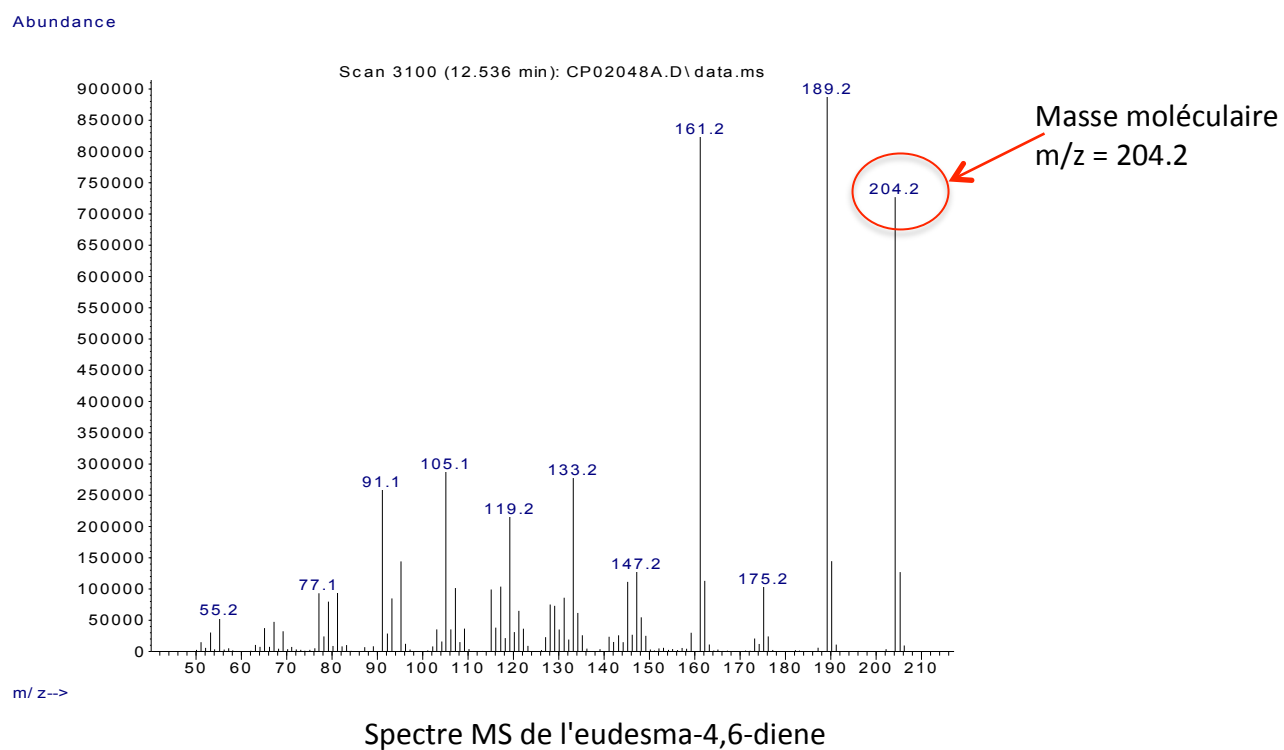
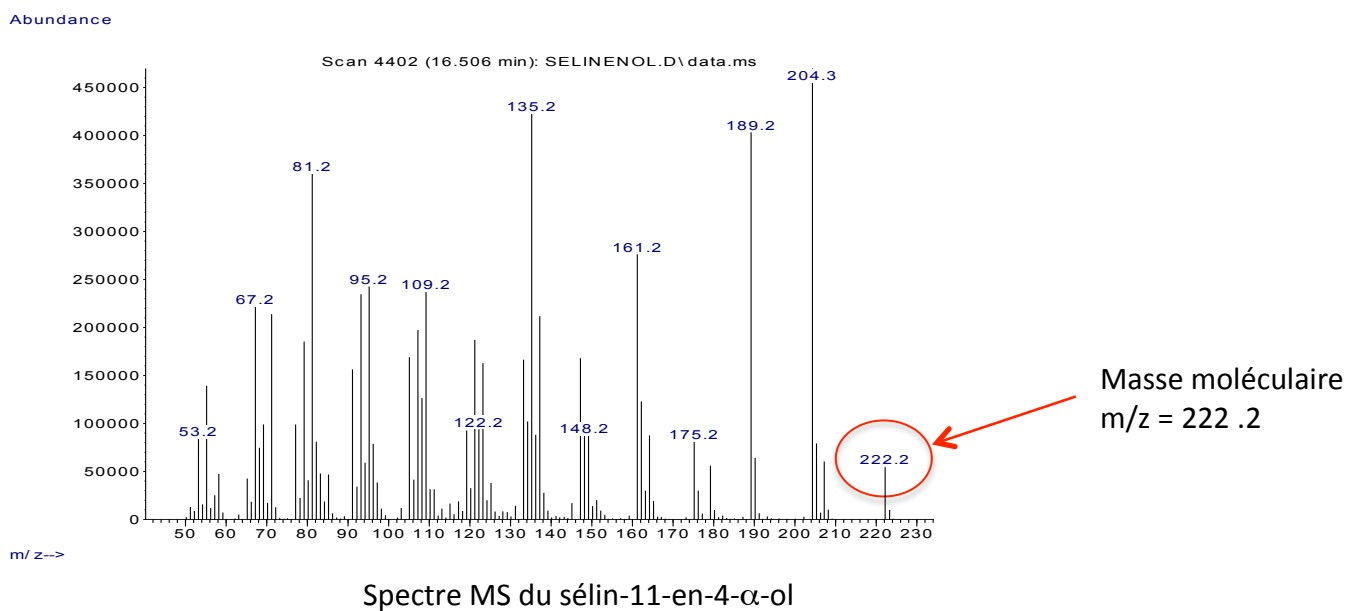
- Mustahil, N. A., Sukari, M. A., Abdul, A. B., Ali, N. A., & Lian, G. E. C. (2013). Evaluation of biological activities of *Alpinia mutica* Roxb. and its chemical constituents. *J. Pak. Pharm. Sci.*, 26(2), 391-395.
- Nuttall, R., Bryan, S., Dale, D., De, P., Demers, A., Ellison, L., . . . Dixon, M. (2017). Statistiques canadiennes sur le cancer. *Société canadienne du cancer*, 147.
- Nweze, N., Anene, B., & Asuzu, I. (2011). In vitro anit-trypanosomal activities of crude extracts, B-sulphure from *Buchholzia coriacea* seed. *Afric. J. of Biotechn.*, 10(69), 15626-15632.
- O'Brien, J., Wilson, I., Orton, T., & Pognan, F. (2000). Investigation of the alamar blue (resazurin) fluorescent dye for the assesement of mammalian cell cytotoxicity. *Eur. J. of Biochem.*, 267, 5421-5426.
- Païs, M., Fontaine, C., Laurent, D., Barre, S. L., & Guittet, E. (1987). Stylotelline, a new sesquiterpene isocyanide from the sponge *Stylotella* sp. application of 2D-NMR in structure determination. *Tetrahedron Lett.*, 28(13), 1409-1412.
- Pichette, A., Lavoie, S., Morin, P., Mshvildadze, V., Lebrun, M., & Legault, J. (2006). New labdane diterpenes from the stem bark of *Larix laricina*. *Chem. Pharm. Bull*, 54(10), 1429-1432.
- Piochon, M. (2008). *Étude des huiles essentielles d'espèces végétales de la flore laurentienne : Composition chimique, activités pharmacologiques et hémi-synthèse*. Univ. du Québec à Chicoutimi.
- Plé, K., Chwalek, M., & Voutquenne-Nazabadioko, L. (2004). Synthesis of a-Hederin, g-Hederin, and related triterpenoid saponins. *Eur. J. Org. Chem.*, 1588-1603.
- Rahman, N., Marliyati, S. A., Damanik, M. R. M., & Anwar, F. (2015). Anti-inflammatory potential of takokak (*Solanum torvum*) ethanol extract in rats exposed to 7,12-dimethylbenz(A)anthracene (Dmba). *J. Biomed. Transl. Res.*, 01, 7-15.
- Raman, A., Weir, U., & Bloomfield, S. F. (1995). Antimicrobial effects of tea-tree oil and its major components on *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis* and *Propionibacterium acnes*. *J. of Applied Microbiology*, 21, 242-245.
- Rasoanaivo, P., Randriana, R., Maggi, F., Nicoletti, M., Quassiniti, L., Bramucci, M., . . . Vittori, S. (2013). Chemical composition and biological activities of the essential oil of *Athanasia brownii* HOCHR. (Asteraceae) Endemic to Madagascar *J. Chem. and Biodiv.*, 10, 1876-1886.
- Rio, S., Beau, J.-M., & Jacquinet, J.-C. (1991). Synthesis of glycopeptides from the carbohydrate-protein linkage region of proteoglycans. *Carbohydr. Res.*, 219, 71-90.
- Rohmer, M., Ourisson, G., & Brandt, R. D. (1972). Hydrosoluble complexes of sterols, sterol esters and their precursors from *Zea mays* L. *Eur. J. Biochem.*, 31, 172-179.
- Rowe, J. W., & Scroggins, J. H. (1964). Benzene extractives of lodgepole pine bark. Isolation of new diterpenes. *J. Org. Chem.*, 29(6), 1554-15562.
- Rowe, J. W., & Shaffer, G. W. (1965). Structures of contortadiol (agathdiol), contortolal (agatholal), and hydroxyepimanol (epitorulosol). *Tetrahedron Lett.*, 30, 2633-2637.

- Rowinsky, E. K., Eisenhauer, E. A., Chaudhry, V., Arbuck, S. G., & Donehower, R. C. (1993). Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Seminars in oncology*, 20(4), 1-15.
- Roy, K., Sedhain, A., & Ali, S. (2015). Medicinal plants: current advancement and approach in the therapy of diabetes mellitus. *UJPSR.*, 1(1), 20-31.
- Shabana, M., Salama, M., Ezzat, S., & Ismail, L. (2013). In vitro and in vivo anticancer activity of the fruit peels of *Solanum melongena* L. against Hepatocellular Carcinoma. *J. Carcinogenesis and Mutagenesis*, 4(3).
- Shang, N., Guerrero-Analco, J. A., Musallam, L., Saleem, A., Muhammad, A., Walshe-Roussel, B., . . . Haddad, P. S. (2012). Adipogenic constituents from the bark of *Larix laricina* du Roi, an important medicinal plant used traditionally by the Cree of Eeyou Istchee (Quebec, Canada) for the treatment of type 2 diabetes symptoms. *J. Ethnopharmacology*, 141, 1051-1057.
- Simonsen, K. B., Ayida, B. K., Vourloumis, D., Winters, G. C., Takahashi, M., Shandrick, S., . . . Hermann, T. (2003). Piperidine glycosides targeting the ribosomal decoding site. *Chem. Bio. Chem.*, 4, 886-890.
- Singh, A. P., & Sandhu, A. S. (2003). Distribution of Steroid like Compounds in Plant Flora. *Ethnobotanical Leaflets*, 1, 9.
- Soledad, S. O. M., & Gérard, B. (1993). *In situ study of the chromatin structure-fonctional relationship by fluorescence image analysos methods*. University of Grenoble.
- Souza, M. C., Siani, A. C., Menezes-de-lima, J., & Heneriques, M. G. M. O. (2003). Evaluation of anti-inflammatory activity of essential oils from two Asteraceae species. *Pharmazie*, 58(8), 582-586.
- Sylvestre, M., Legault, J., Lavoie, S., & Pichette, A. (2006). Investigation of leaf essential oil of *Myrica gale* L. from Quebec : purification and analysis of oxygenated fractions. *J. Essent. Oil Res.*, 18, 38-41.
- Thibeault, D., Gauthier, C., Legault, J., Bouchard, J., Dufour, P., & Pichette, A. (2007). Synthesis and structure-activity relationship study of cytotoxic germanicane- and lupan-type 3B-O-monodesmosidic saponins starting from betulin. *Bioorg. and Med. Chem.*, 15, 6144-6157.
- Villasenor, I. M., Angelada, J., Canlas, A. P., & Echagoyen, D. (2002). Bioactivity studies on B-sitosterol and its glucoside. *Phytother. Res.*, 16, 417-421.
- Vivancos, M., & Moreno, J. J. (2005). B-sitosterol modulates antioxidant enzyme reponse in RAW 264.7 macrophages. *Free Radial Biol. Med.*, 39, 91-97.
- Xue, J.-J., Fan, C.-Q., Dong, L., Yang, S.-P., & Yue, J.-M. (2004). Novel antibacterial diterpenoids from *Larix chinensis* Beissn. *Chem. and Biodiv.*, 1, 1702-1707.

ANNEXES

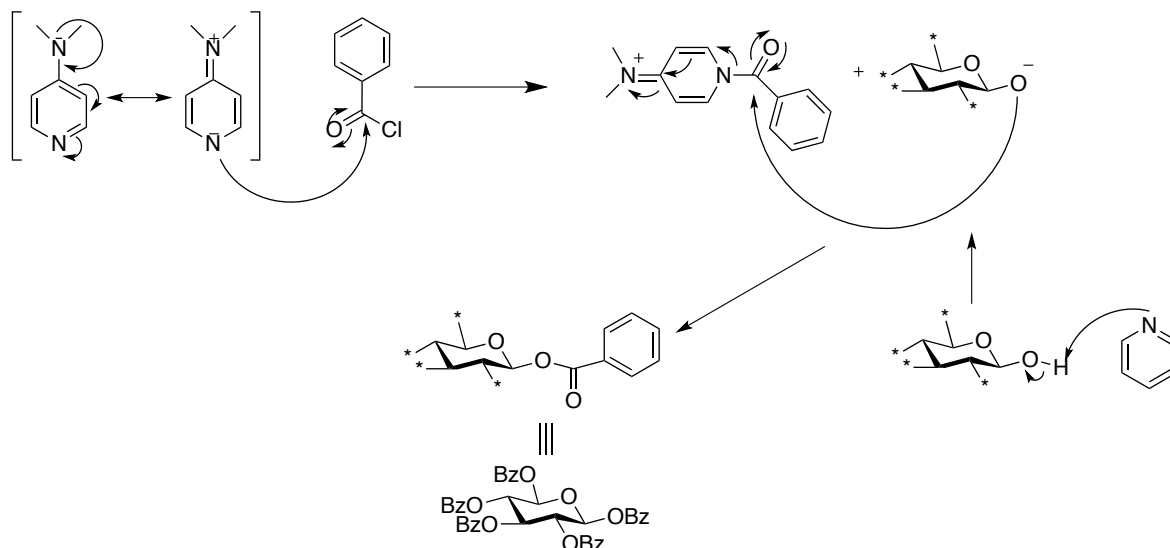
Annexe 1 : RMN du Eudesm-4,6-diene

Annexe 2 : Spectres MS du sélin-11-en-4- α -ol et de l'eudesma-4,6-diene

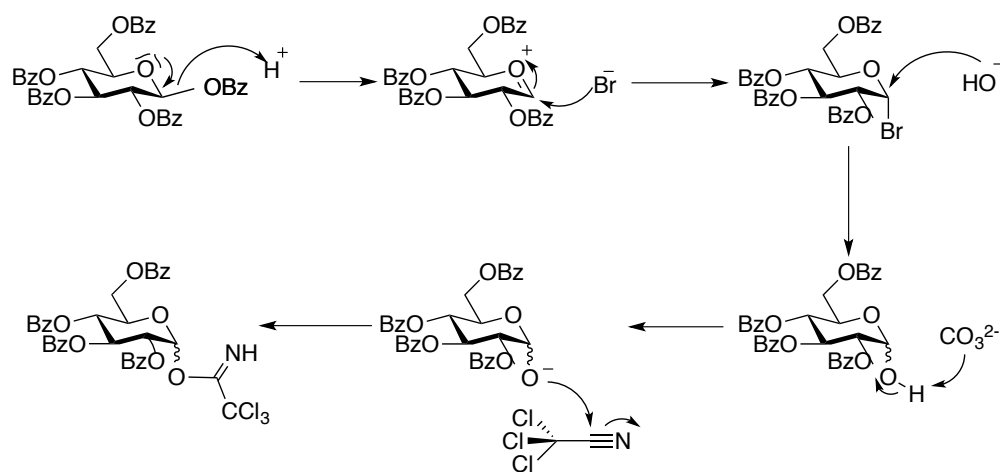


Annexe 3 : Mécanisme réactionnel de la préparation des sucres trichloroacétimides

1. Benzoylation (Gauthier, 2006)

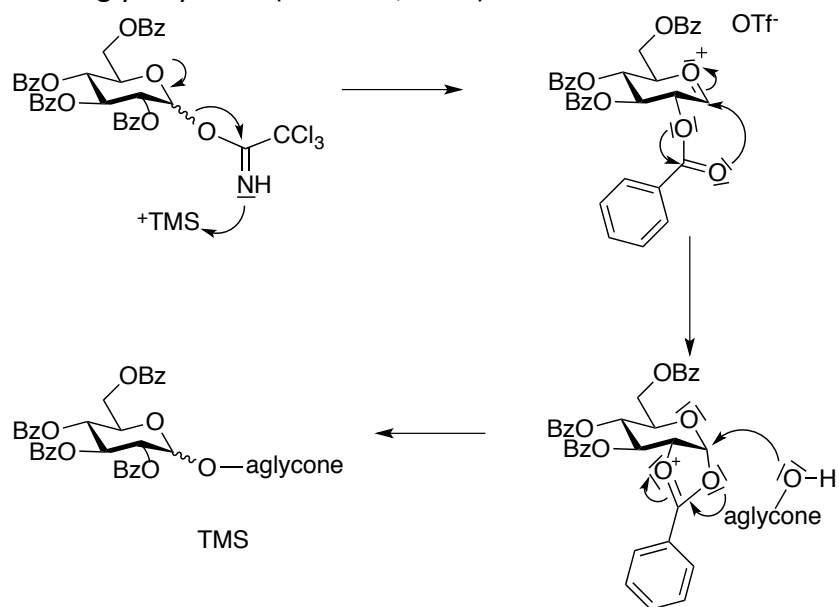


2. Mise en place du groupement trichloroacétimide

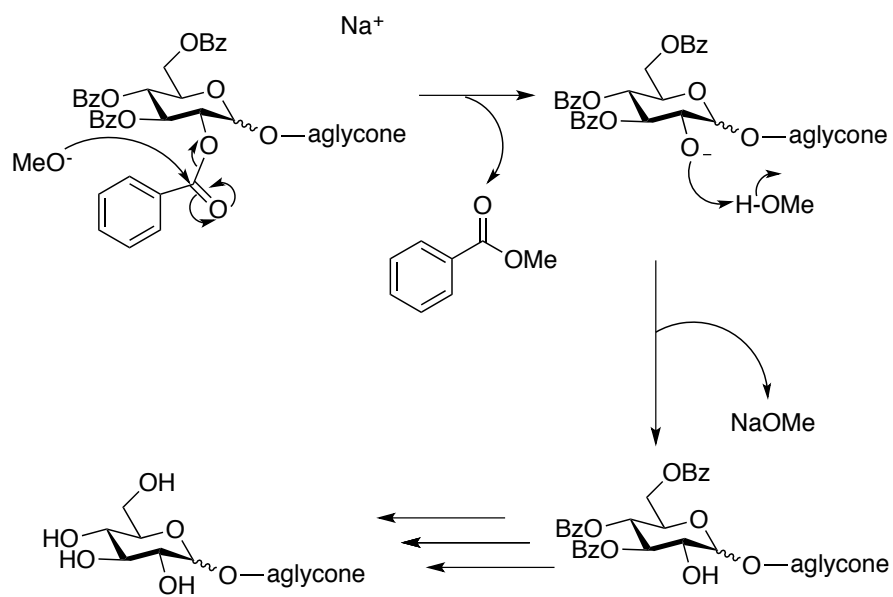


Annexe 4 : Mécanisme de glycosylation et déprotection

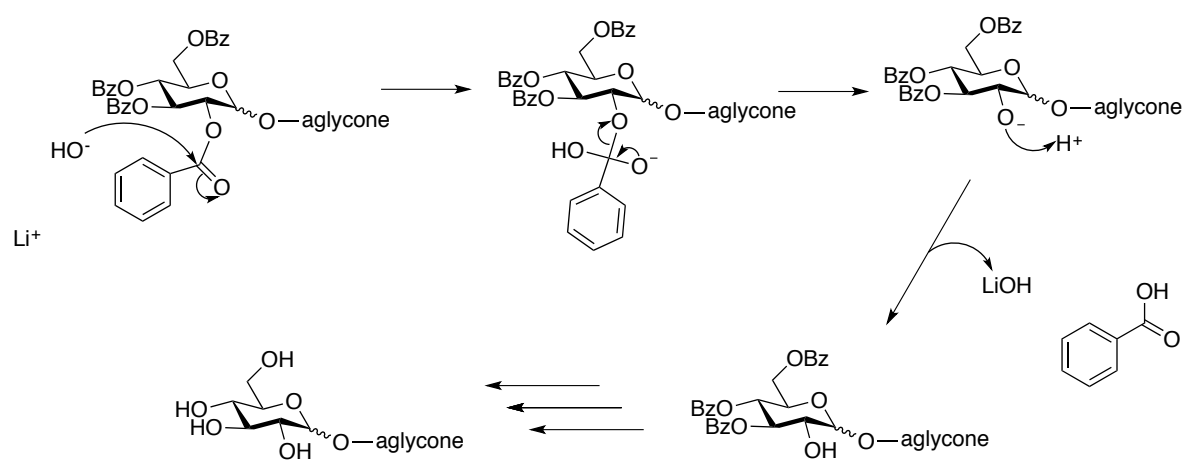
1. Mécanisme de glycosylation (Gauthier, 2006)



2. Mécanisme de déprotection



Transesterification de Zenplen



Hydrolyse basique d'un ester